

VOL. 107

IULIE - SEPTEMBRIE
2003

ISSN: 0048-7848
Nr. 3

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI
DIN IAȘI



Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în MEDLINE

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicații.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte pubblicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

**Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887,
primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887,
the first issue come out in January.**



Sediul Societății de Medici și Naturaliști Iași

**COMITETUL
SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI IASI**

**PREȘEDINTE
CAROL STANCIU**

**VICEPREȘEDINȚI
VASILE BURLUI, DAN PLETEA, VALERIU RUSU,
EUGEN TÂRCOVEANU, FLORIN TOPOLICEANU, EUSEBIE ZBRANCA**

**SECRETAR
ION POEATĂ**

**TREZORIER
AUREL IVAN**

**CENZORI
LIVIU DRUGUȘ, CONSTANTIN FĂTU, DAN MĂRȚU**

**PREȘEDINȚI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂȚĂ**

PREȘEDINȚII SECȚIILOR ȘI CERCURILOR

C. Aldescu	Viorica Gavăt
I. Apostol	V. Gorduza
V. Armașu	Mariana Graur
V. Astărăstoe	M. Grigoraș
Tania Bernstein	J. Hurjui
E. Bild	N. Ianovici
O. Brumaru	Gr. Mihalache
V. Burlui	T. Mihăescu
Elena Butnaru	Maria Sultana Mihailovici
Rodica Chiriac	D. Mărțu
V. Chiriță	O.C. Mungiu
D. Chiseliță	G.I. Pandele
Gh. Costăchescu	L. Pendefunda
Carmen Elena Cotrutz	Gh. Petrescu
C. Cotrutz	Zenaida Petrescu
D. Costin	Monica Plăhteanu
V. Diaconescu	Georgeta Sinițchi
Șt. Dimitriu	C. Stanciu
C. Dinu	Felicia Ștefanache
C. Dragomir	M. Zamfir
C. Fătu	E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor șef
Valeriu RUSU

Redactori șefi adjuncți
Gabriel UNGUREANU
Doina AZOICĂI

Secretari de redacție
Cipriana ȘTEFĂNESCU, Florin MITU, Lucian Laurențiu INDREI,
Cristina CIJEVSCHI-PRELIPCEAN

Redactori
Ovidiu ALEXA, Mariana BERLESCU, Vasile Liviu DRUG,
Carmen VULPOI, Mihaela MUNTEANU, Lucian BOICULESEI,
Corina DIMA-COZMA, Gabriel DIMOFTE, Cristina Gabriela Tuchiluş,
Alexandru Dan CIOCHINĂ

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is currently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors :
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenței Blvd.
P.O. Box 25
6600 Iași, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact :
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI” DIN IAȘI

REDACȚIA ȘI ADMINISTRAȚIA : IAȘI, BULEVARDUL INDEPENDENȚEI 16, Tel. 142980

Cont Banca Comercială, filiala Iași 45107222

SUMAR

EDITORIAL

Elena Duca, A. Ivan, Doina Azoicăi : Pledoarie pentru asistența primară a stării de sănătate 479

ACTUALITĂȚI

Roxana Georgiana Taușer, Ortansa Stoica : Principii fundamentale ale strategiei antisens 483
F. Mitu, Magda Mitu : Exercițiul fizic și endoteliul vascular 487
Maria Sultana Mihailovici, S. Telesman, Carmen Ungureanu : Factori moleculari în leziunile precanceroase și carcinomul cutanat 494
Florentina Palade, Ioana Dana Alexa, Doina Azoicăi, Larisa Panaghiu, G. Ungureanu : Stresul oxidativ în ateroscleroză 502
Ileana Antohe : Cardiomiopatia peripartum 512
Alina Floarea Strat, Adriana Stanciu, Mihai Crețeanu : Proteinoza alveolară pulmonară .. 518
C.K. Prodan, S. Telesman, Maria Sultana Mihailovici : Implicațiile medico-sociale ale screeningului cancerului de col uterin 524
Odetta Duma : Motivația muncii determinate de nevoi. Considerații din perspectiva managerului în sănătate 528

ARTICOLE ORIGINALE

D.A. Iacobaș, Marcia Urban, Sanda Iacobaș, D.C. Spray : Reglarea și coordonarea transcrierii unor gene de semnalizare intercelulară în creierul și inima de șoarece deficitar de conexina 43 534
Corina Cianga, P. Cianga, Laurette Cozma, C. Diaconu, E. Carasevici : Pierderea expresiei receptorilor hormonal de la tumora primară la metastaza ganglionară în carcinomul mamar 540
C. Băicuș, H.D. Boloșiu, C. Tănăsescu, Anda Băicuș : Febra de origine necunoscută în România. I. Etiologia. Studiu prospectiv multicentric pe 164 pacienți 545
Didona Ungureanu, Adorata Elena Coman, Mihaela Maștei, Irina Popovici, Anca Artenie, R. Artenie : Efectele terapiei hipolipemiente asupra unui lot cu diabet zaharat și obezitate 551
Adriana Cosmescu, Ecaterina Anisie, Silvia Mătăsaru, Doina Felea, Liliana Barbacariu, Antoneta Petroaei, Otilia Momanu : Depistarea precoce a nefropatiei diabetice la copilul și adolescentul cu diabet de tip I 556
Monica Mihaela Scutariu, C. Cotrutz, Maria Voroneanu, C.R. Ionescu, Irina-Draga Căruntu, Gioconda Dobrescu : Aspecte electronomicroscopice în carcinoamele cavității orale la pacienții de vârstă a treia 560
Doina Mihalache, V. Luca, Cristina Nicolau, Irina Teodorescu, I.J. Prisăcariu, Simona Macovei : Manifestări cutaneo-mucoase în infecția HIV/SIDA. Considerații pe 169 de cazuri 565
Silvia Mătăsaru, Doina Felea, Antoneta Petroaei, Otilia Momanu, Adriana Cosmescu, Liliana Barbacariu : Canal atrioventricular comun. Posibilități de recuperare 570
Mihaela Maștei, Didona Ungureanu, Carmen Vulpoi, Cristina Cristea, E. Zbranca : Dozarea iodului urinar ca indicator al deficitului iodat 575

Dana Mincă, S. Radu, R. Costea : Evaluarea supraviețuirii într-o cohortă de bolnavi cu cancer de rect	579
Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, Ioana Bădicuţ, D. Buiuc : Activitatea antibacteriană in vitro şi stabilitatea la beta-lactamaze a meropenemului	589
Cristina Tuchiluş, Antonia Poiată, Ioana Bădicuţ, Andra Teodor, V. Luca, Lucia Grigore, D. Buiuc : Activitatea unor cefalosporine de generația a patra asupra unor izolate clinice de enterobacterii	595
M. Pricop, Liliana Strat, Simona Muscă, Anca Negură, S. Slătineanu : Argumentarea aplicării tratamentului conservator în cancerul mamar	599
V. Gheorghiu, C. Costache, V. Radu, T. Țăranu : Aportul cistografiei în diagnosticul unor traumatisme vezicale	603
I. Costea, M.R. Diaconescu, R. Terinte, M. Glod, R. Chiriac, V. Bulimar : Antibiotico profilaxia în chirurgia cancerului colorectal	609
D. Negru, Dana Cici Gheorghiu, C. Reuș, Irina Negru, C. Pricop, C. Novac, C. Daniil : Rolul tomografiei computerizate în diagnosticul carcinomului tranzițional de uroteliu superior	613
L.L. Indrei, Adriana Albu, M. Albu, Lorena Dănilă, Iolanda Foia : Aprecierea alimentației elevilor dintr-o comunitate rurală	618
Adriana Albu, L.L. Indrei, M. Albu, Lorena Dănilă : Evaluarea acțiunii unor factori de mediu asupra elevilor din ultimele clase de liceu	622
Ch. Zanoschi, A. Cărăuleanu : The use of Suprapubic Fibrous Complex in Isthmic Hysteropexies	627

CAZURI CLINICE

E. Cârdei, D. Moraru, Laura Trandafir, Laura Bozomitu, Doina Mihăilă : Boala celiacă asociată cu infecția cu <i>Helicobacter pylori</i>	633
S.A. Jayawardene, A. Covic, N. Malikian, W.J. Owen : Atypical Post-renal Transplantation Hyperparathyroidism - Further Support for "Removing All Enlarged Glands"	636
L. Dubei, Șt.O. Georgescu, D. Lăzescu, C. Cârdei : By-pass-ul jejunoileal	631
Laura Solovăstru, Cornelia Amălinei : Morfee asociată cu toxoplasmoză	646
S. Teleman, Daniela Scripcaru, Simona Muscă, Cristina Anton : Tumoră mixtă mezodermică malignă. Corelații citohistopatologice	650
P. Plămădeală, S. Teleman, Maria Sultana Mihailovici : Carcinom endometrial in situ. Aspecte morfologice și imunohistochimice	654

TEHNICI ȘI METODE

M.D. Cobzeanu, Al.D. Ciochină, V.L. Drug : Videostroboscopia - metodă de explorare în afecțiunile laringiene	657
Florica Dima, Maria Vasilescu, Marilena Onofrei : Determinarea polarimetrică a vanadiului pentavalent utilizând clorhidratul de chinină ca reactiv	661
Maria Vasilescu, Florica Dima, V. Dorneanu, Em. Grigorescu, Marilena Onofrei : Spectrofotometria în UV utilizată în determinarea cantitativă a acidului oleanolic ..	665

VIAȚA SMN

670

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Constantin Caraman	674
Șef lucrări Dr. Gabriel Marderos	678

Noutăți : 451, 511, 517, 533, 644, 555, 564, 569, 574, 578, 588, 594, 598, 602, 608, 612, 621, 626, 632, 635, 649, 653

CONTENTS

EDITORIAL

Elena Duca, A. Ivan, Doina Azoică : Pleading for Primary Health Care	479
ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES	
Roxana Georgiana Taușer, Ortansa Stoica : Basic Principles of the Antisense Strategy ..	483
F. Mitu, Magda Mitu : Physical Exercise and Vascular Endothelium	487
Maria Sultana Mihailovici, S. Teleman, Carmen Ungureanu : The Prognostic Molecular Factors in Precancerous Lesions and Nonmelanotic Skin Carcinoma	494
Florentina Palade, Ioana Dana Alexa, Doina Azoică, Larisa Panaghiu, G. Ungureanu : Oxidative Stress in Atherosclerosis	502
Ileana Antohe : Peripartum Cardiomyopathy	512
Alina Floarea Strat, Adriana Stanciu, Mihai Crețeanu : Pulmonary Alveolar Proteinosis ..	518
C.K. Prodan, S. Teleman, Maria Sultana Mihailovici : Medical and Social Implications of Cervical Cancer Screening	524
Odetta Duma : Motivation of Work Based on Needs - Considerations from Health Manager's View	528

ORIGINAL PAPERS

D.A. Iacobaș, Marcia Urban, Sanda Iacobaș, D.C. Spray : Transcription Regulation and Coordination of some Cell-signaling Genes in Brain and Heart of Connexin 43 Null Mouse	534
Corina Cianga, P. Cianga, Laurette Cozma, C. Diaconu, E. Carasevici : Loss of Hormonal Receptors Expression from Primary Breast Carcinoma to Axillary Lymph Nodes Metastases	540
C. Băicuș, H.D. Boloșiu, C. Tănăsescu, Anda Băicuș : Fever of Unknown Origin : I. Etiology. A Prospective Multicenter Study on 164 Patients	545
Didona Ungureanu, Adorata Elena Coman, Mihaela Maftei, Irina Popovici, Anca Arteni, R. Arteni : Hypolipemic Therapy Effects on Patients with Diabetes Mellitus and Obesity	551
Adriana Cosmescu, Ecaterina Anisie, Silvia Mătăsaru, Doina Felea, Liliana Barbacariu, Antoneta Petroaei, Otilia Momanu : The Precocious Tracing of the Diabetic Nephropathy at the Children and Teenager suffering from the Type I Diabetes	556
Monica Mihaela Scutariu, C. Cotrutz, Maria Voroneanu, C.R. Ionescu, Irina-Draga Căruntu, Gioconda Dobrescu : Electron Microscopic Aspects in Oral Squamous Cell Carcinoma at Elderly Patients	560
Doina Mihalache, V. Luca, Cristina Nicolau, Irina Teodorescu, I.J. Prisăcariu, Simona Macovei : Cutaneous and Oral Manifestations in HIV Infected Children and Adult - 169 Patients Group	565
Silvia Mătăsaru, Doina Felea, Antoneta Petroaei, Otilia Momanu, Adriana Cosmescu, Liliana Barbacariu : Atrio-ventricular Canal - Recovering Possibilities	568
Mihaela Maftei, Didona Ungureanu, Carmen Vulpoi, Cristina Cristea, E. Zbranca : Determination of Urinary Iodine as a Marker of Iodine Deficiency	575
Dana Mincă, S. Radu, R. Costea : Survival evaluation for a Group of Rectal Cancer Patients (Follow-up Study)	579

Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, Ioana Bădicuţ, D. Buiuc : In vitro Antibacterial Activity and Beta-lactamase Stability of Meropenem	589
Cristina Tuchiluş, Antonia Poiată, Ioana Bădicuţ, Andra Teodor, V. Luca, Lucia Grigore, D. Buiuc : Fourth Generation Cephalosporins Activity Against Clinical Isolates of Enterobacteriaceae	595
M. Pricop, Liliana Strat, Simona Muscă, Anca Negură, S. Slătineanu : Argumentation of Conservative Treatment in Breast Cancer	599
V. Gheorghiu, C. Costache, V. Radu, T. Țăranu : The Contribution of Cystography in the Diagnosis of Bladder Trauma	603
I. Costea, M.R. Diaconescu, R. Terinte, M. Glod, R. Chiriac, V. Bulimar : Antibiotic Prophylaxis in Colorectal Cancer's Surgery	609
D. Negru, Dana Cici Gheorghiu, C. Reuș, Irina Negru, C. Pricop, C. Novac, C. Daniil : Transitional Cell Carcinoma of the Upper Urinary Tract - Diagnosis by Computed Tomography	613
L.L. Indrei, Adriana Albu, M. Albu, Lorena Dănilă, Iolanda Foia : Food Intake Assessment in Rural Area School Children	618
Adriana Albu, L.L. Indrei, M. Albu, Lorena Dănilă : Environmental Factors Action upon Teenagers Health Assessment	622
Ch. Zanoschi, A. Cărăuleanu : The use of Suprapubic Fibrous Complex in Isthmic Hysteropexies	627
CASE REPORTS	
E. Cârdei, D. Moraru, Laura Trandafir, Laura Bozomitu, Doina Mihăilă : Celiac Disease Associated with <i>Helicobacter pylori</i> Infection	633
S.A. Jayawardene, A. Covic, N. Malikian, W.J. Owen : Atypical Post-renal Transplantation Hyperparathyroidism - Further Support for "Removing All Enlarged Glands"	636
L. Dubei, Șt.O. Georgescu, D. Lăzescu, C. Cârdei : Jejunoileal By-pass	641
Laura Solovăstru, Cornelia Amălinei : Morphea Associated with Toxoplasmosis	646
S. Teleman, Daniela Scripcaru, Simona Muscă, Cristina Anton : Mixed Mezodermal Malignant Tumor. Cytohistopathological Correlations	650
P. Plămădeală, S. Teleman, Maria Sultana Mihailovici : Endometrial Carcinoma in situ. Morphological and Immunohistochemical Aspects	654
TECHNIQUES AND METHODS	
M.D. Cobzeanu, Al.D. Ciochină, V.L. Drug : Videostroboscopy - A Method for Exploration the Larynx Pathology	657
Florica Dima, Maria Vasilescu, Marilena Onofrei : The Polarimetric Determination of VV by Using the Chlorhydrate of Quinine as Reagent	661
Maria Vasilescu, Florica Dima, V. Dorneanu, Em. Grigorescu, Marilena Onofrei : UV Spectrophotometry Used for Quantitative Determination of Aleanolic Acid	665
SMN LIFE	670
IN MEMORIAM	
Prof. Dr. Constantin Caraman	674
Șef lucrări Dr. Gabriel Marderos	678
News : 451, 511, 517, 533, 644, 555, 564, 569, 574, 578, 588, 594, 598, 602, 608, 612, 621, 626, 632, 635, 649, 653	

PLEDOARIE PENTRU ASISTENȚA PRIMARĂ A STĂRII DE SĂNĂTATE

Revoluția științifică și tehnică, în diferitele ei etape de evoluție, a determinat un impact cu valențe multiple asupra poziției omului în cadrul ecosistemului global, antrenând o schimbare fundamentală, pe plan mondial, în modul de abordare a problemelor sănătății și bolii, creând variate riscuri pentru sănătatea omului contemporan și cea a generațiilor viitoare.

Binefacerile pentru sănătate oferite de revoluția științifică și tehnică sunt o realitate a lumii contemporane, dar imaginea acestor binefaceri ne evidențiază și anumite aspecte negative ale noilor relații dintre natură și societate, într-un ecosistem în care omul devine tot mai mult victima dezechilibrelor pe care el însuși le-a determinat.

În 1944, P. Delore (1) a elaborat conceptul de medicina omului sănătos (MOS) intuind necesitatea de a se dezvolta și contura mai clar valoarea medicală și social-economică a preocupărilor pentru îngrijirea sănătății. Conceptul de MOS a fost primit cu mare interes de specialiștii din variate domenii care pledează pentru o reechilibrare a poziției celor două compartimente ale medicinei, cel prevențional (MOS) și cel reparator-recuperator, reprezentând medicina omului bolnav (MOB)(2,3,4).

MOS cu caracterul său prevențional, de largă cuprindere spațială și temporală, este privită cu deosebit interes, urmare a faptului că medicina preventivă, cu acțiunile ei cu efecte sigure, pe termen lung și la costuri accesibile, și-a probat pe deplin eficiența în lupta cu bolile transmisibile și o face, în ultimele decenii, cu mult succes, în bolile netransmisibile.

Experiența acumulată în țara noastră și pe plan mondial în lupta pentru protecția sănătății și prevenirea bolilor dovedește că medicina trebuie să se implice în mai mare

măsură în activitățile prevenționale de la nivelul familiei și al altor structuri demografice, unde se poate realiza MOS, medicina celui mai numeros și activ segment populațional.

În acest nou context, gândirea medicală, secole de-a rândul centrată pe omul bolnav, este obligată să se readapteze pentru a putea înțelege că problemele sănătății și bolii își pot găsi rezolvarea numai în cadrul complex al ecosistemului uman, la nivel populațional, acolo unde omul trăiește și muncește. Dacă se recunoaște că existența omului nu poate fi concepută fără boli, se înțelege că preocuparea pentru asistența bolnavului a fost și rămâne unul dintre jelerile umanitare ale medicinei. Totodată trebuie să remarcăm faptul că umanismul medicinei nu poate fi identificat doar cu preocuparea de a-i da omului șansa de a mai trăi o perioadă de timp. Adevăratul umanism al medicinei prezentului și viitorului trebuie să se confunde cu eforturile pentru prelungirea vieții active prin îngrijirea sănătății în cadrul unui stil de viață sanogen, prin depistarea și neutralizarea, în timp util, a factorilor nesanogeni generați de structurile ecosistemului uman modern.

Medicina omului sănătos acționează nu numai pentru a cunoaște, înlătura și diminua efectele factorilor nesanogeni, ci ea asigură conservarea și utilizarea eficientă a factorilor sanogeni ambientali în scopul întăririi sănătății populației.

Omenirea a descoperit, în dezvoltarea științei și tehnicii, cauzele înapoierii economice și culturale, calea valorificării superioare a resurselor materiale și umane. Dar, în cele din urmă, omul a început să înțeleagă că bunăstarea nu înseamnă a fi bine îngrijit când ești bolnav, ci a realiza prevenirea bolii.

În baza conceptului de MOS, medicina contemporană universală se orientează cu hotărâre spre a face ca "medicina, arta de a lupta cu bolile" să devină "medicina, arta de a preveni bolile". În acest context, spitalul rămâne "Clinica omului bolnav" care cooperează cu "Clinica omului sănătos" reprezentată de ecosistemul uman cu interrelațiile sale complexe interumane și dintre om-natură, om-societate.

Orientarea strategică a medicinei contemporane spre MOS corespunde unor deziderate medicale și social-economice. Având în vedere trecutul, prezentul și perspectivele evoluției proceselor care condiționează sănătatea populațională, J. Fabre și Th. Krafft, experți ai OMS, amintesc că: "Dacă secolul al XIX-lea a fost, pentru medicină, al diagnosticului, secolul al XX-lea, al terapiei, secolul al XXI-lea va fi al profilaxiei". În acest secol, caracterizat prin continuarea pătrunderii vertiginose a omului spre cunoașterea mecanismelor vieții, a misterelor celulei, a infinitului complex, prin dezvoltarea ingineriei genetice, se pun bazele unui salt spectaculos în direcția elaborării unei strategii globale de promovare a sănătății, de cunoaștere și prevenire a proceselor epidemiologice ale bolilor transmisibile și netransmisibile (2,5).

Prevenirea, obiectivul fundamental

Observația accidentală și instinctuală a permis omului primitiv să realizeze "primele asocieri de cauzalitate" și, pe această bază, să apară unele preocupări de prevenire, de protecție a sănătății, să contureze "medicina prevențională" care s-a dezvoltat milenii de-a rândul și care, treptat, s-a asociat preocupărilor de "vindecare" a unor boli și infirmități, conturându-se "medicina omului bolnav".

Descoperirile din domeniul bacteriologiei și parazitologiei au stimulat cercetările asupra structurii procesului epidemiologic. Astfel, în a doua jumătate a secolului al XIX-lea și începutul secolului al XX-lea apar noțiuni noi, ca cea de: purtător sănătos de agenți patogeni; sursă de agent patogen

(reprezentată de oameni, animale, păsări și artropode); mod de transmitere (direct și indirect); căi de transmitere; sau cele privitoare la starea de receptivitate sau nereceptivitate. Ca urmare, concomitent cu dezvoltarea epidemiologiei bolilor transmisibile apar tot mai multe lucrări de epidemiologie a bolilor netransmisibile.

Până la începuturile secolului al XIX-lea, medicina românească era puțin dezvoltată, având o slabă cooperare populațională, întreținută de analfabetism. Cele mai demne de menționat erau unele preocupări de prevenire a bolilor, multe dintre ele sub forma "medicinei populare". Unele deprinderi igienice și antiepidemice erau cunoscute încă de pe vremea ocupației romane și erau impuse de evoluția frecventă a marilor epidemii de pestă, holeră, tifos exantematic, febră tifoidă ș.a.

Declanșarea revoluției tehnico-industriale din Europa a influențat și pe români, care au început să învețe la școlile de medicină din occident cum să prevină și să trateze bolile mai frecvente în acele vremuri, în majoritate cele transmisibile. Astfel, medicina preventivă științifică se dezvoltă și pe teritoriul României de astăzi.

Dezvoltarea impetuoasă a celor mai variate domenii ale științelor medicale și nemedicale a lărgit și perfecționat metodele care pot fi implicate în cunoașterea, prevenirea și combaterea cauzelor cu efecte nesanogene în realizarea medicinei omului sănătos.

Învățând din experiența acumulată în diversele etape de dezvoltare a medicinei, în general, și a aceleia preventive, în special, medicina modernă se îndreaptă cu pași repezi spre o reevaluare a practicilor atât de eficiente, medical și social-economic, ale asistenței primare a stării de sănătate (4,6,7,8).

Orientări contemporane pentru promovarea asistenței primare

Noua configurație a patologiei contemporane impune noi strategii în domeniul prestațiilor medico-sanitare și al programeelor de promovare a sănătății populaționale.

Medicina modernă își deplasează tot mai mult acțiunile spre omul aflat în ecosistemul său, în familie, colectivitate, omul producător de resurse pentru dezvoltarea întregii societăți. Tehnologiile medicale se diversifică, se adaptează noilor cerințe de a deveni accesibile populațional și a fi prevenționale. Este necesar să evidențiem faptul că, pentru a stimula interesul pentru asistența primară a stării de sănătate, trebuie învinse obstacole de natură economică, conceptuală și cele care țin de orientări și de interese care au implicații negative pentru sănătatea omului.

Efervescența remarcabilă, pe plan mondial, în domeniul teoriei și practicii medicale, sintetizată în acțiuni și documente ale OMS și în publicații de specialitate din întreaga lume, evidențiază faptul că elaborarea unor noi concepții în domeniul protecției sănătății umane, axate pe ideea cea mai umanitară a prevenției, a devenit o necesitate stringentă pentru întreaga omenire.

În acest context, asistența primară a stării de sănătate apare ca singura alternativă a viitorului, apare ca o necesitate pentru umanitate, întrucât are o adresabilitate nelimitată și un cost redus.

Medicina omului bolnav (MOB), ajuns frecvent pe patul de spital, fiind o medicină tot mai tehnologică, pe lângă costurile, uneori inaccesibile, incumbă multe reacții adverse și efecte psiho-emoționale, multe dintre acestea fiind urmarea "distanțării" medicului de omul bolnav, în plus, omul bolnav devine "un caz" detașat de relațiile sale eco-socio-epidemiologice, ceea ce exclude posibilitatea intervenției asupra relațiilor de cauzalitate și, în consecință, se acționează îndeosebi asupra efectelor. Actul medical se consumă în mediul de spital.

Eficiența medicală a asistenței primare a stării de sănătate, cu caracterul ei prevențional, deși nu poate fi evidențiată imediat, se remarcă prin efecte sigure și pe termen lung. În plus, ea acționează atât asupra individului, cât și a colectivității care cooperează la realizarea activităților de promo-

vare a sănătății, crescând astfel răspunderea populațională față de sănătate.

Implicațiile economice ale activităților de asistență primară a stării de sănătate sunt astăzi tot mai mult evaluate și aceasta arată ritmul alert de creștere a costurilor pentru asistența medico-sanitară, până la niveluri greu de suportat chiar și de țările dezvoltate, în acest context, problema apare și mai importantă pentru aproximativ 3/4 din populația lumii.

"Explozia" și "criza costurilor pentru sănătate", mai ales din ultimele decenii, este motivată de tehnologiile care au "inundat" îndeosebi MOB, la care se adaugă ridicarea nivelului general de viață, creșterea duratei medii de viață, răspândirea la nivel populațional a cunoștințelor medico-sanitare și o adevărată "revoluție psihologică" în legătură cu adoptarea unui stil de viață sanogen.

Deși este tentant, atât pentru populație, cât și pentru medici, domeniul medicinei tehnologice poate promova "mitul atotputericiei" în diagnosticarea și tratarea bolilor și în menținerea vieții. Nu este vorba de a frâna dezvoltarea tehnologiilor noi, dar trebuie corect evaluate implicațiile medicale și social-economice și mai ales faptul că aceste tehnologii nu pot fi utilizate decât pentru un număr restrâns de beneficiari.

În cadrul evaluării ratei cost/beneficiilor pentru sănătate se are în vedere că peste tot în lume și mai ales în țările aflate în curs de dezvoltare resursele sunt limitate. De aceea, se apreciază că asistența primară a stării de sănătate se bazează pe acțiuni care pot asigura maximul de sănătate cu resurse pe care societatea le poate pune la dispoziție.

Sănătatea păstrată sau restabilită sau boala vindecată și viața salvată sunt rezultate de care beneficiază întreaga societate. Investițiile pentru medicina preventivă aduc la venitul național câștiguri deosebit de mari.

Milenii de-a rândul, medicina a fost prevențională. Orientarea, uneori unilaterală, spre omul bolnav, neglijându-se prevenția, s-a produs odată cu realizarea marilor des-

coperiri care au furnizat mijloace deosebite pentru diagnostic și terapie.

Medicina contemporană tinde, însă, să se adapteze noilor condiții create de revoluția tehnico-științifică, pentru a deveni o medicină accesibilă, puțin costisitoare, care să realizeze o bună cooperare populațională pentru ameliorarea calității vieții (2,9).

În condițiile actuale este necesar ca medicul să poată răspunde la câteva întrebări fundamentale: gândește și acționează mai curând în termeni de sănătate decât de boală?; aplică tehnicile prevenției și promovării sănătății sau doar exclusiv pe cele ale tratamentului și recuperării?; gândește și acționează în termeni de familie și societate mai curând decât de indivizi bolnavi?; gândește și acționează în termeni legați de apartenența la o echipă medico-sanitară?; gândește și acționează în funcție de utilizarea optimă a resurselor financiare și materiale disponibile?; gândește și acționează în raport cu marile tendințe ale sănătății și bolii dintr-o anumită țară și a priorităților care decurg din acestea? (2,3,6,9).

Prevenția primară și secundară, atât în bolile transmisibile cât și în cele netransmisibile, se realizează, cel mai bine, la nivelul familiei, unde fiecare individ poartă amprente de un stil de viață, cu componente mai mult sau mai puțin sanogene, urmare a impactului acestora cu factorii

social-economici și naturali.

Cercetările privind istoria naturală a bolilor, evoluția lor, eficiența intervențiilor prevenționale și de combatere, evaluarea cost/beneficiului acțiunilor pentru sănătate au ca bază investigațiile efectuate la nivel comunitar. Medicul familiei, principalul factor în promovarea asistenței primare a stării de sănătate, în cooperare cu numeroși alți factori, este cel care, pe termen lung, poate modela stilul de viață al familiei, al comunității, promovând sanogeneza acestora, în același timp, medicul este și beneficiarul unor informații complete asupra variatelor atribute ale sanogenezei, particulare membrilor familiei și a acesteia, ca sistem integrat în comunitate.

Supravegherea epidemiologică multidisciplinară, activă și integrativă, baza conceptului de MOS, este eficientă tocmai datorită faptului că privește omul în toată complexitatea, ca subsistem al unor sisteme cum sunt familia, școala, uzina etc., toate aparținând ecosistemului uman global. Numai cunoscând aceste structuri cu interrelațiile lor, se pot depista și neutraliza, în timp optim, factorii nesănogeni, se pot acumula cunoștințe necesare ameliorării continue a programelor de protecție a sănătății populaționale, între care sanogeneza familiei, ca structură de bază a comunității reprezintă obiectivul major (2,3,6,7).

BIBLIOGRAFIE

1. Delore P. *Introduction à la médecine de l'homme en santé et de l'homme malade*. Paris: Ed. Masson, 1944.
2. Ivan A. *Medicina omului sănătos. Probleme de epidemiologie modernă*. București: Ed. Medicală, 1993.
3. Ivan A. Medicul de medicină generală (medicul de familie) și medicina omului sănătos. In: Ivan A editor. *Medicina omului sănătos. Probleme de epidemiologie modernă*. București: Ed. Medicală, 1993.
4. Terris M. L'épidémiologie instrument d'orientation de la politique. *Forum Mond Sante* 1981; 4: 641-654.
5. Ivan A. Aportul epidemiologiei la protecția sănătății colectivităților umane. *Rev Med Chir* 1983; 4: 707-725.
6. Brotherston J. The next century of preventive medicine: prevention. *Roy Soc Health* 1977; 1: 4-8.
7. Califano J. Prevention in health care an agenda for next 100 years. *Publ Health Rep* 1978; 6: 599-604.
8. Ivan A. Medicina preventivă. Prevenția. In: Ivan A editor. *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*. Iași: Ed. Polirom, 2002, 21-23, 104-119.
9. Teodorovici G, Ivan A: Medicina preventivă și lumea contemporană. In: Marinescu GhC editor. *Condiția umană și civilizația contemporană*. Iași: Ed. I.M.F., 1982, 247-254.

Dr. Elena Duca
Prof. Dr. A. Ivan
Conf. Dr. Doina Azoicăi

PRINCIPII FUNDAMENTALE ALE STRATEGIEI ANTISENS

Roxana Georgiana Taușer¹, Ortansa Stoica²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Farmacie

1 Disciplina de Chimie Farmaceutică

Facultatea de Medicină

2 Disciplina de Genetică

BASIC PRICIPLES OF THE ANTISENSE STRATEGY (Abstract): The antisense strategy is based on specific inhibition of the mutant gene expression by oligodeoxynucleotides (OGN), capable of selectively hybridizing with target DNA or RNA. Molecular mechanisms of the antisense oligonucleotide comprise: inhibition of splicing, inhibition of 5'-capping and 3'-polyadenylation, activation of RNase H, small interfering RNA, ribozymes. The antisense strategy is applied to: rational design of potent, selective therapeutic agents, target validation and detection of pathologic gene expression in vivo. The main aim of the antisense oligonucleotide design is to improve the affinity for target RNA and the resistance to nucleolytic degradation. **Key words:** ANTISENSE OLIGODEOXYNUCLEOTIDES, ANTISENSE MOLECULAR MECHANISMS, ANTISENSE DESIGN

„SENSUL” STRATEGIEI ANTISENS

Strategia antisens constă în inhibiția ținută a expresiei genelor mutante, la nivelul transcripției sau translației, prin utilizarea oligonucleotidelor antisens anti-ADN/anti-ARN (1).

Oligonucleotidele antisens (OGN antisens) sunt segmente scurte, monocatenare de acizi nucleici modificate chimic, obținute prin sinteză, capabile să hibridizeze specific, conform legii complementarității bazelor A=T/G=C), cu secvențe de nucleotide din ADN sau ARNm-țintă, blocând astfel sinteza proteinei codificate de acestea (2).

Sensul utilizării „strategiei antisens” rezidă în (3,4,5):

- design-ul rațional al unor agenți terapeuți potenți, selectivi, cu efecte adverse minime, direcționați către gene specifice implicate în procesele patogene cheie din afecțiunile neoplazice, bolile infecțioase, anomaliile imunologice, precum și din bolile cardiovasculare;

- identificarea și validarea țintei terapeutice („target validation”), OGN antisens servind ca instrumente de investigarea, descifrare și validare de noi ținte ale intervenției terapeutice, ca urmare a redefinirii moleculare a patologiei;

- optimizarea testărilor preclinice ale candidaților terapeutici oferiți de chimia medicinală clasică, tehnologia antisens, fiind extrem de specifică și rapidă, ierarhizează și selectează din seria compușilor sintetizați pe cei mai eficienți pentru o anumită țintă terapeutică, compuși ce vor intra ulterior în experimentele costisitoare pe animale de laborator.

Inhibiția ținută, specifică expresiei genei mutante prin utilizarea OGN antisens, este condiționată de o serie de evenimente, în următoarea succesiune (4,6):

- captarea OGN antisens în celula/țesutul/organul-țintă, prin pinocitoză și/sau endocitoză receptor-mediata, în cantități suficiente declanșării unui răspuns biologic (blo-

careia sintezei proteinei cu relevanță patologică);

- integritatea structurală a OGN antisens, asigurată de rezistența la degradarea lisosomală și de stabilitatea față de diverse nucleaze serice, tisulare și intracelulare;

- afinitatea și specificitatea de hibridizare a ARNm-țintă;

- amorsarea unui mecanism antisens de acțiune, care determină blocarea translației și sintezei proteice.

MECANISME MOLECULARE ALE ACȚIUNII ANTISENS

Inhibarea matisării (splicing, episage). Etapă esențială a metabolismului intermediar al majorității moleculelor ARNm, excizia intronilor și matisarea survine secvențial-specific și necesită acțiunea ARN „small nuclear” (SnRNA) în procesarea pre-ARNm („spliceosomilor”). În consecință, OGN antisens care se fixează prin complementaritate pe aceste secvențe „splice donor or acceptor sites” inhibă formarea ARNm matur (7,8).

Blocarea translației. Fixarea OGN antisens pe codonul inițiator al translației (AUG) și împiedicarea sterică a atașării subunităților ribosomale la CAP-site din molecula ARNm reprezintă mecanisme de acțiune antisens importante, însă succesiunea precisă a evenimentelor care conduc la blocarea translației este încă puțin descifrată (4,7).

OGN antisens inhibitoare ale procesării pre-ARNm la nivelul 5' („5'-capping”). Momentul „5'-capping” reprezintă o etapă cheie a procesării post-transcripționale a ARN pre-mesager (ARN heterogen), prin care la capătul 5' se aplică o moleculă de 7-metil-guanozin-trifosfat necesară: stabilizării ARNm heterogen și matur, fixării la matricea nucleară, transăortului din nucleu în citoplasmă, precum și recunoașterii de ribosomi (3).

OGN antisens inhibitoare a 3'-poliadenilării. OGN antisens interacționează cu

extremitatea 3' a ARN pre-mesager și inhibă adăptarea unei „cozi” poliadenilice formată din 50-250 molecule de acid adenilic, cu rol în stabilitatea și durata de viață a ARN (3,7).

Activarea ribonucleazei H (RN-azei H). RN-aza H este o enzimă ubicuitară care degradează catena ARN dintr-un duplex ARN/ADN. Degradarea mediată de RN-aza H se realizează la orice situs din catena ARNm la care OGN antisens se leagă cu afinitate suficientă, cum ar fi: 5' și 3' UTR, codonul inițial al translației AUG, exoni, introni (4).

Interferența ARN scurt dublu-catenar („small interfering RNA – siRNA”). Principiul inhibării expresiei genice prin interferența ARN constă în utilizarea unui fragment de ARN dublu-catenar – „double stranded RNA – dsRNA” – omolog ARNm-țintă, care va fi scindat intracelular în segmente scurte (20-22 de nucleotide) dublu catenare de ARN interferent („siRNA”). Secvențele „siRNA” sunt ulterior replicate sub acțiunea unei ARN-polimeraze ARN-dependente și interacționează cu un complex nucleazic formând o structură denumită „RISC” („RNA-induced silencing complex”), capabilă să recunoască specific și să degradeze ARNm-țintă cu secvențe complementare (9,10).

Ribozime. Ribozimele sunt molecule de ARN dotate cu activitate catalitică intrinsecă, capabile să cliveze legăturile fosfodiesterice independent de intervenția enzimelor de natură proteolitică (11).

Ribozimele derivate din ARN satelit al unor virusuri ale plantelor tip „hammerhead” (cap de ciocan) și tip „hairpin” (ac de păr), precum și ribozima din virusul hepatitic delta tip „axehead” (cap de topor), sunt capabile atât de reacții de trans-clivare, cât și de autoinserarea în ADN dublu-catenar (proces asistat de o proteină multifuncțională codificată de introni) (2,12,13,14).

Potențialul terapeutic al ribozimelor ca inhibitori ai expresiei genice decurge din funcția enzimatică de trans-clivare a mole-

culelor de ARNm-țintă, care se bazează pe reacții de transesterificare, având drept rezultat eliberarea unor produși de clivare degradabili (3).

Avantajele terapiei cu ribozime constau în (2,11,14):

- specificitate înaltă pentru substrat;
- absența efectelor toxice asupra celulelor normale;
- eficiența inactivării selective a transcriptelor patologice (deoarece un număr mic de ribozime participă la numeroase reacții de trans-clivare/trans-matisare);
- mecanism dublu de acțiune prin cataliza reacției de scindare și/sau corectare a ARNm patologic și prin blocarea deplasării ribosomilor de-a lungul regiunii de ARNm dublu catenar.

DESIGN-UL OGN ANTISENS

OGN antisens, candidați terapeutici sau agenți de diagnostic, trebuie să reunească următoarele proprietăți (15):

- rezistență la degradarea sub acțiunea nucleazelor;
- hidrosolubilitate;
- captare intracelulară și intranucleară imediată și eficientă;
- absența fixărilor non-selective;
- hibridizare cu molecula-țintă de acid nucleic;
- incapacitatea țintei prin degradarea acesteia mediată de RN-aza H activată prin hibridul ARNm/OGN antisens sau prin inhibarea translației.

Selectarea situsurilor din ARNm-țintă optime hibridizării cu OGN antisens are o importanță capitală în etapa inițială de dezvoltare a medicamentelor antisens.

Strategiile de identificare a celor mai susceptibile situsuri din structura ARNm-țintă la hibridizarea cu OGN antisens cuprind (16,17,18,19,20): abordarea „gene walk” (cartografiere funcțională); metoda de „mapping experimental” (cartografiere fizică); „antisense oligonucleotide scanning

microarrays”; testul „footprinting”; software pentru design-ul primerilor utilizați în reacțiile de polimerizare în lanț (PCR).

Chimia oligonucleotidelor antisens

Chimia OGN antisens recunoaște multiple perspective de optimizare structurală în scopul ameliorării afinității de legare, a stabilității și parametrilor farmacocinetici ai oligodeoxinucleotidelor fosfodiesterice (PO-ODN) naturale caracterizate prin degradarea rapidă sub acțiunea nucleazelor, polaritate crescută și masă moleculară mare, atribute care fac transportul transmembranar dificil (3,6,15).

Modulări structurale

Oligonucleotidele din clasa fosforotioat (PS-ODN) prezintă rezistență crescută la nucleaze, activează RN-aza H, însă afinitatea de legare la ARNm-țintă este mai mică decât cea a fosfodiesterilor PO-ODN.

Analogii 2'-O-metilați ai PS-ODN, deși nu susțin clivarea ARNm mediată de RN-aza H, se remarcă prin afinitate față de țintă și stabilitate la nucleaze mult îmbunătățite.

Himere OGN create prin tehnologia „gap” cu modifiții metilate plasate lateral oligodeoxinucleotidelor centrale recunosc ca mecanism antisens clivarea ARNm-țintă mediată de RN-aza H (7,11).

Lungimea oligomerului

Oligomerii formați din 15-20 de baze disting molecule de ARNm care diferă prin mutația unei singure baze și sunt ușor de manipulat farmacologic. Afinitatea de legare a oligomerilor mai scurți nu este suficientă unei potențe adecvate. Secvențele oligonucleotidice de peste 30 de nucleotide sunt mai costisitoare și au probabilitate mai mare de a hibridiza cu alte molecule de ARNm, inducând clivarea acestora (3,5).

Secvența nucleobazelor

Se recomandă evitarea (3,6,7):

- continuității a 4 resturi guanidice, întrucât generează structuri secundare stratificate („stacked bases”) care împiedică hibridizarea după modelul Watson-Crick;

- secvențelor nemetilate CpG datorită efectelor imunostimulatoare;

- palindromilor alcătuiți din minimum 6 baze care sunt inductori ai interferonului.

Optimizarea activității antisens a OGN impune combinații de modificări chimice, care conturează direcții de cercetare în chi-

mia medicinală a OGN antisens în scopul amplificării în special a afinității de legare și a rezistenței la nucelaze, dar și al ameliorării altor proprietăți ca: specificitatea perechilor de baze, clivarea ARN din duplex prin acțiunea RN-azei H, stabilitatea chimică, caracterul lipofil, solubilitatea.

BIBLIOGRAFIE

1. Stoica O, Astărăstoae V. Terapia genică. In: Ungureanu G, Covic M editors. *Terapeutica medicală*. Ediția a II-a. Iași: Polirom, 2000, 565-572.
2. Rogers SC, Sullenger AB, George LA jr. Gene Therapy. In: Hardman, Limbird editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. McGraw Hill Comp Inc, 2001, 81-112.
3. Estibeiro P, Godfraz J. Antisense as a neuroscience tool and therapeutic agent. *A Trends Guide to Neurodegenerative Disease and Repair* 2001; 24 (11): 56-62.
4. Myers JK, Dean MN. Sensible use of antisense: how to use oligonucleotides as research tools. *Trends in Pharmacological Sciences* 2000; 21 (1): 19-23.
5. Thompson DJ. Application of antisense and siRNAs during preclinical drug development. *Drug Discovery Today* 2002; 7 (17): 912-918.
6. Helene C, Toulme JJ. *Oligodeoxynucleotides, Antisense Inhibitors of Gene Expression*. Londra: McMillan, 1989, 137-172.
7. Crooke ST. Basic principles of antisense therapeutics. In: Crooke ST editor. *Antisense Research and Application*. Berlin: Springer-Verlag, 1998, 1-38.
8. Hodges D, Crooke ST. Inhibition of splicing of wild-type and mutated luciferase-adenovirus pre-mRNA by antisense oligonucleotides. *Mol Pharmacol* 1995; 48 (5): 905-918.
9. Bass B. RNA interference: the short answer. *Nature* 2001; 411: 428-429.
10. Fjose A et al. RNA interference: mechanisms and applications. *Biotechnol Ann Rev* 2001; 7: 31-57.
11. Noe RC, Kuafhold L. Chemistry of antisense oligonucleotides. In: Gualtieri F editor. *New Trends in Synthetic Medicinal Chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000.
12. Frank DN, Pace NR. Ribonuclease P: unity and diversity in a tRNA processing ribozyme. *Ann Rev Biochem* 1998; 67: 153-160.
13. Rossi JJ. Ribozymes, genomics and therapeutics. *Chem Biol* 1999; 6: R33-R37.
14. Ștefănescu DT, Călin AG. Gena-un concept în continuă evoluție. In: Ștefănescu DT, Călin AG, Ștefănescu FC editors. *Genetică Medicală. Progrese recente*. București: Tehnică, seria Medicină, 1998, 13-47.
15. Cohen JS. Biochemical Therapy: Antisense Compounds. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg SA editors. *Biologic Therapy of Cancer*. JB Lippincott Comp, 1991, 763-775.
16. Ho SP et al. Potent antisense oligonucleotides to the human multidrug resistance-lmRNA are rationally selected by mapping RNA-accessible sites with oligonucleotide libraries. *Nucleic Acids Res* 1996; 24: 1901-1907.
17. Milner N et al. Selecting effective antisense reagents on combinatorial oligonucleotide arrays. *Nat Biotechnol* 1997; 537-541.
18. Smith L et al. Rational selection of antisense oligonucleotide sequences. *Eur J Pharm Sci* 2000; 11: 191-198.
19. Sohail M et al. Antisense arrays. *Mol Cell Biol Res Commun* 2000; 3: 67-72.
20. Stull RA et al. An in vitro messenger RNA binding assay as a tool for identifying hybridization-competent antisense oligonucleotides. *Antisense Nucleic Acid Drug Dev* 1996; 6: 221-228.

EXERCIȚIUL FIZIC ȘI ENDOTELIUL VASCULAR

F. Mitu¹, Magda Mitu²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Clinica a VI-a Medicală

Spitalul Clinic de Recuperare

2 Clinica a VI-a Medicală

PHYSICAL EXERCISE AND VASCULAR ENDOTHELIUM (Abstract): Physical exercise has positive effects at patients with atherosclerotic cardiovascular diseases. These benefits are explained not only by the action upon the cardiovascular risk factors, but also by the improvement of the endothelial dysfunction. Physical exercise has vasodilator, antiplatelet, antioxidative, antiadhesive, antiproliferative and antiapoptotic effects upon the vascular endothelium. It improves the endothelium-mediated vasodilation in coronarian and peripheral beds in coronary heart disease, arterial hypertension, heart failure, diabetes mellitus, and also at sedentary and smokers, thus exerting a vasculoprotective action against atherosclerotic disease. **Key words:** VASCULAR ENDOTHELIUM, PHYSICAL EXERCISE, ISCHEMIC HEART DISEASE

Mulți factori de risc cardiovasculari sunt asociați cu disfuncția endotelială, cu creșterea stresului oxidativ și/sau scăderea capacității antioxidante a peretelui vascular: fumatul, hipercolesterolemia, diabetul zaharat, obezitatea.

Disfuncția endotelială în ateroscleroză are ca efecte scăderea capacității vasodilatorii a peretelui arterial, creșterea permeabilității și creșterea capacității de adeziune moleculară. Se apreciază că gradul disfuncției endoteliale se asociază cu un risc de evenimente cardiovasculare pe o perioadă medie de 6,7 ani. Atenuarea disfuncției endoteliale poate reduce apariția lor și ameliora prognosticul pacienților. Acest obiectiv se poate realiza prin metode farmacologice (statine, IECA, terapie de substituție hormonală, corecția HTA) și nefarmacologice (exercițiul fizic, întreruperea fumatului, dietă, scădere ponderală) (1).

Epidemiologic s-a demonstrat că există o relație inversă între nivelul activității fizice și incidența bolii cardiovasculare ateroscle-

rotice (2); printre pacienții cu boală cardiovasculară, mortalitatea este mai scăzută la cei care participă într-un program de exerciții fizice (3).

Mecanismele prin care exercițiul fizic realizează aceste beneficii încă nu au fost deplin elucidate, efectele sale fiind dincolo de cele demonstrate pe reducerea factorilor de risc cardiovasculari (4).

Au fost propuse mai multe ipoteze. Prima explicație a fost aceea a regresiei bolii coronariene. Studiile clinice la om nu au demonstrat regresia leziunilor aterosclerotice, chiar în condițiile asocierii cu medicația hipolipemiantă (5). A doua ipoteză a fost stimularea formării de colaterale; unele studii pe animale au demonstrat acest lucru (6), însă studii angiografice la om au infirmat supoziția (7). Altă explicație a constituit-o reducerea vâscozității sanguine și ameliorarea fluxului sanguin ca urmare a exercițiului, însă nedemonstrate la om (8).

Ipoteza actuală, argumentată de studii experimentale și clinice, susține rolul

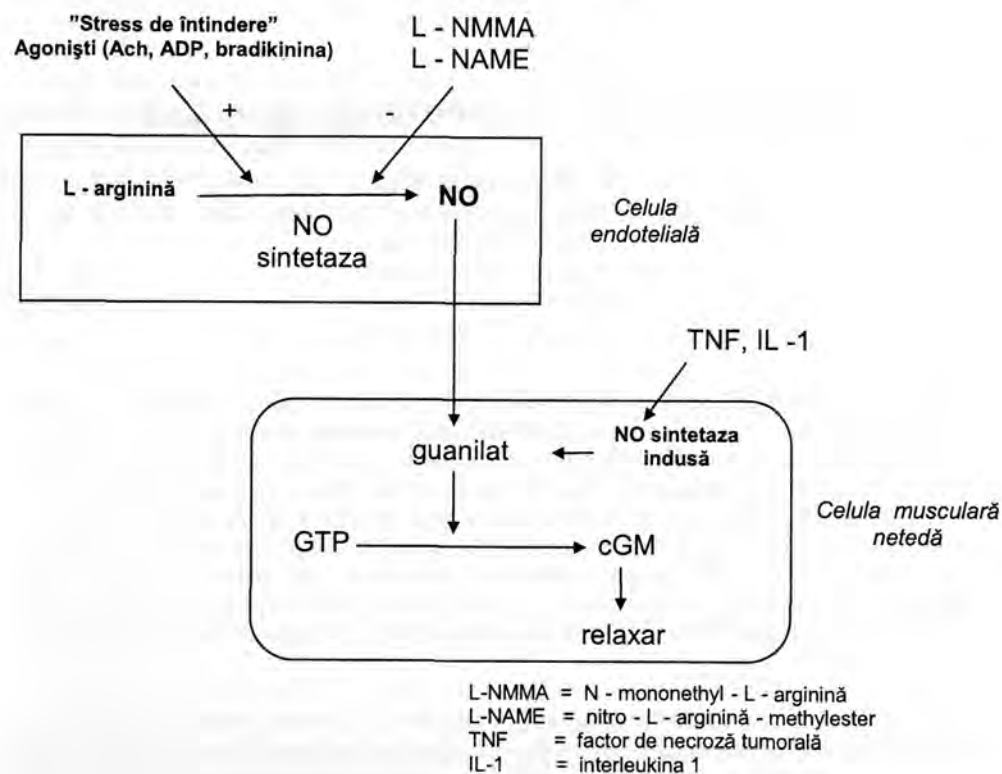


Fig. 1. Sinteza oxidului nitric (NO)

benefic al antrenamentului fizic prin ameliorarea vasodilației dependente de endoteliu, rolul central revenind mediatorului cheie la acest nivel – oxidul nitric (NO).

Formarea NO este stimulată de sintetaza endotelială a NO (eNOS) ce convertește arginina la citrulină și NO. Stimulul principal al eNOS este stressul de întindere (shear stress). Activarea eNOS este mediată de o creștere a ionilor de calciu intracelular și este dependentă de fosforilarea de către proteinkinaza serină/threonină Akt/PKB. Activarea eNOS de agoniști ca acetilcolina (ce crește calciul intracelular) este de asemenea dependentă de fosforilare de către Akt (fig. 1) (9).

NO are efecte vasodilatatorii, antiplachetare, antioxidante, antiadezive, antiproliferative, antiapoptotice (10).

Efectele vasodilatatorii ale NO sunt explicate prin efectele proteinkinazelor dependente de cGMP (PKGs) (fig. 2). 1) PKGs determină fosforilarea fosfolambanului ce activează ATPaza reticulului sarcoplasmic (SERCA) care, la rândul ei, determină sechestrarea Ca intracelular. 2) PKGs fosforilează o proteină recent descoperită: 1,4,5 inozitoltrifosfat (IP3) receptor asociat substratului kinazei cGMP (IRAG); aceasta duce la o inhibiție a eliberării calciului din reticulul sarcoplasmic. 3) NO activează canalele de K și crește curentul de ieșire al K, cu hiperpolarizarea membranei și scăderea intrării Ca intracelular, efect de asemenea demonstrat clinic.

Efectele antiplachetare ale NO se exercită prin intermediul căii fosfolamban – SERCA (fig. 2). Creșterea concentrației cGMP

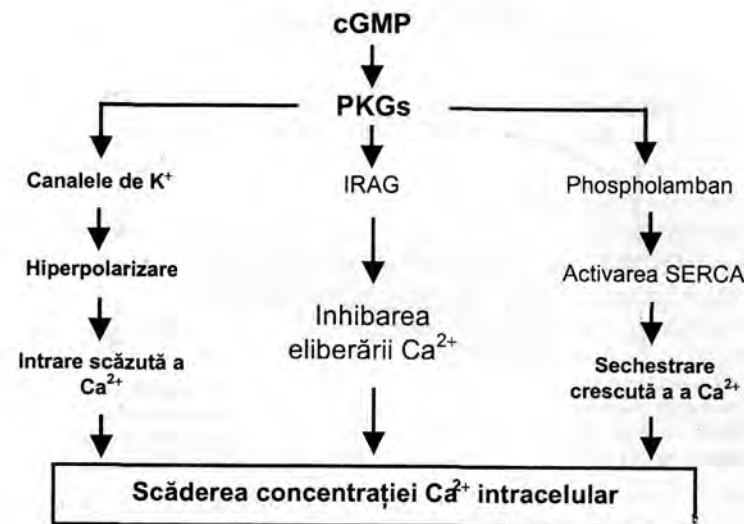


Fig. 2. Mecanismele vasodilației induse de oxidul nitric

și cAMP inhibă agregarea plachetară prin scăderea concentrației Ca intracelular.

Efectele antiadezive ale NO. Receptorul nuclear kB (NFkB) joacă un rol major în inflamație. El este activat de citokine, PG, leucotriene. După internalizare și activare în nucleul celular, NFkB activează genele responsabile de sinteza factorilor de inflamație: interleukina 6 (IL6), Cox2, TNFalfa, moleculele de adeziune intercelulară și intravasculară (ICAM, VCAM). Eliberarea NO în cursul efortului fizic inhibă activarea NFkB în limfocite și expresia VCAM (11).

Efectele antiproliferative ale NO. NO stimulează guanylciclaza solubilă (sGC) care crește concentrația cGMP cu rol inhibitor al fosfodiesterazei (PDEIII). Rezultă creșterea concentrației cAMP care activează proteinkinaza A (PKA) care inhibă mecanismul de proliferare prin intermediul Raf 1.

Alte potențiale mecanisme antiproliferative ale NO includ inhibiția arginazei și ornitindecarboxilazei, ceea ce are ca efect scăderea conținutului celular de poliamine ca putrescina, spermidina și spermina.

Efecte antioxidative ale NO. NO reacționează rapid cu anionul superoxid (O₂⁻)

pentru a forma peroxinitritul (OONO⁻) care este un oxidant mult mai puternic ca superoxidul. Acesta determină peroxidarea lipidică și induce leziuni proteice prin nitrarea tirozinei, oxidarea grupelor thiol. Deci efectul este negativ.

Totuși, formarea peroxinitritului compete cu formarea peroxidului de hidrogen (H₂O₂) catalizată de superoxidismutaza (SOD). Deși anionul superoxid reacționează de 3 – 6 ori mai rapid cu NO decât SOD, formarea peroxinitritului poate fi diminuată dacă concentrația SOD este mai mare ca cea a NO, situație întâlnită în spațiul intracelular al endoteliului vascular și al celulelor musculare netede. Astfel, concentrații fiziologice ale NO, ca cele generate de eNOS sau de intervenții terapeutice, pot avea efecte antioxidative în prezența concentrațiilor fiziologice de SOD. Invers, concentrații foarte mari de NO, ca cele generate de iNOS, vor promova formarea peroxinitritului (fig. 3).

Alt efect antioxidant al NO este via inducerii SOD extracelulare. În peretele vascular, 1/3 – 1/2 din SOD este de tip extracelular (ecSOD). Creșterea expresiei ecSOD este un mecanism care previne for-

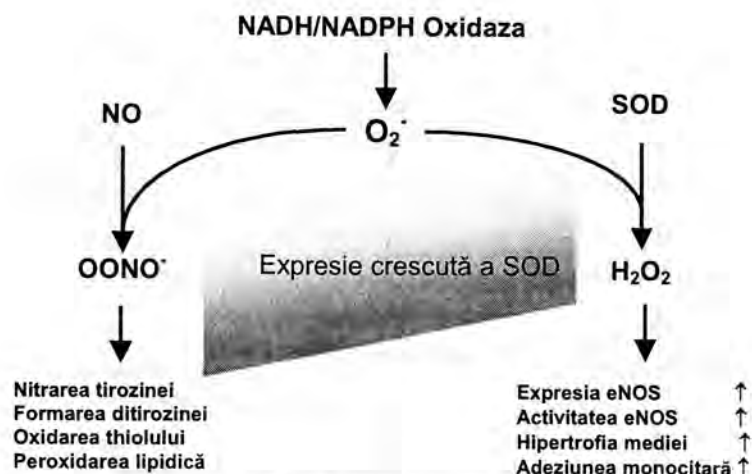


Fig. 3. Reacțiile ionului superoxid (O_2^-) cu superoxidismutaza (SOD) și cu oxidul nitric (NO)

marea de peroxinitrit deoarece cantități mai mari de superoxid vor fi astfel transformate în peroxid de hidrogen (H_2O_2).

Creșterea expresiei ecSOD este de asemenea o adaptare vasculară la efort (EF). Șoarecii supuși la trei săptămâni de EF au demonstrat o creștere a expresiei ecSOD ca urmare a creșterii NO. Deci EF mărește capacitatea antioxidantă a peretelui vascular prin creșterea atât a eNOS cât și a expresiei ecSOD (fig. 4).

Efectele vasodilatatorii ale exercițiului fizic au fost cele mai studiate și demonstrate clinic, la oameni sănătoși și la pacienți cu ateroscleroză.

Vasodilatația dependentă de endoteliu, la nivelul arterelor coronare, a fost favorabil influențată de exercițiu, după cum o demonstrează un studiu al lui Hambrecht în 2000. După patru săptămâni de antrenament fizic efectuat la 19 pacienți cu boală coronariană dovedită angiografic, vasoconstricția coronariană ca răspuns la acetilcolină a fost semnificativ atenuată. Velocitatea fluxului coronarian și rezerva de flux au crescut, deci funcția endotelială a arterelor coronare se ameliorează parțial (12).

Un alt studiu japonez din 1999, efectuat pe 17 pacienți hipertensivi, a cercetat efec-

tul efortului moderat (30 minute de plimbare, 5 – 7 zile pe săptămână, timp de 12 săptămâni) asupra vasodilatației dependente de endoteliu prin studierea fluxului sanguin și rezistenței vasculare la nivelul antebrațului. Alături de efectul de scădere a tensiunii arteriale, s-a remarcat ameliorarea răspunsului vasodilatator la acetilcolină și a rezistenței vasculare la antebraț în comparație cu grupul de control. Răspunsul favorabil la nivel endotelial este independent de scăderea tensională, căci creșterea vasodilatației dependente de endoteliu a fost demonstrată și la normotensivi la care

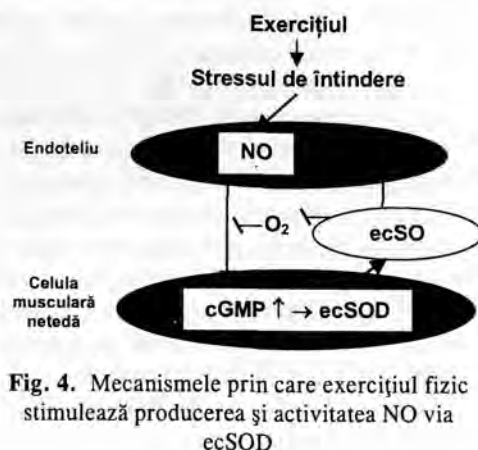


Fig. 4. Mecanismele prin care exercițiul fizic stimulează producerea și activitatea NO via ecSOD

valorile de tensiune nu s-au modificat (13).

Exercițiul fizic are rol benefic asupra endoteliului la orice vârstă, fapt demonstrat de un studiu american din 2000, care a cuprins 68 pacienți cu vârste între 22 – 35 și 56 – 76 ani, sedentari sau antrenați. La aceștia s-a studiat reactivitatea fluxului vascular la nivelul antebrațului la perfuzie cu acetilcolină (14).

Rezultatele studiului au arătat următoarele: bărbații antrenați nu prezintă o diminuare a vasodilatației dependente de endoteliu odată cu vârsta; bărbații vârstnici sau de vârstă medie care efectuează exerciții fizice prezintă un răspuns vasodilatator crescut la acetilcolină comparativ cu sedentarii de vârste similare; exercițiul fizic poate restaura pierderea vasodilatației dependente de endoteliu la cei care din sedentari au devenit activi fizici.

Vasodilatația dependentă de endoteliu scade progresiv odată cu vârsta, începând de la 20 ani. La sedentari, diferența este de 25% la vârstnici față de tineri. Deci exercițiul reprezintă o strategie eficientă de ameliorare a funcției endoteliale la persoanele sedentare de vârstă medie sau înaintată. Acest efect apare independent de modificările de masă corporală, de tensiune arterială, colesterol, sugerând un efect primar al efortului asupra funcției endoteliale.

Numeroase alte studii dovedesc efectele endoteliale ale exercițiului. Boushel et al. (2002) au arătat că inhibarea combinată a NOS (cu L-NAME) și a PG vasodilatatorii (cu indometacin) a redus fluxul sanguin muscular la nivelul quadricepsilor în cursul efortului dinamic. Datele sugerează rolul sinergic al NO și PG în vasodilatația și hiperemia vasculară în cursul contracției (15).

Efortul submaximal a realizat o creștere a vasodilatației dependente de endoteliu, mai accentuat la nefumători ca la fumători, indicând că disfuncția endotelială este unul din mecanismele de declanșare a aterosclerozei la fumători (16).

La pacienți cu boală coronariană simptomatică și cu indicație de by-pass aorto-coronarian, activitatea fizică a crescut expresia eNOS și a pAkt și a redus expresia receptorilor angiotensinici AIIR și a NAD(P)H oxidazei (17).

Pe modele experimentale (carotide de șoareci supuse vasodilatației cu balonaș), arterele izolate de la șoareci antrenați fizic au relevat nivele mai mari ale eNOS concomitent cu reducerea hipoplaziei neointimale și a remodelării negative. Efortul a realizat o reendotelizare accelerată a segmentelor arteriale lezate de sondă (18).

Un studiu extrem de interesant al echipei din Leipzig coordonată de Hambrecht a comparat două loturi similare de pacienți cu boală coronariană stabilă: unul ce a urmat un program zilnic de antrenament fizic, altul care a fost supus PTCA. După doi ani de urmărire, efectele au fost similare din punct de vedere al ameliorării simptomelor și al capacității funcționale, dar frecvența apariției evenimentelor ischemice a fost semnificativ mai mare la grupul PTCA. Costul pe un an al tratamentului pacienților cu PTCA cu stent a fost semnificativ mai ridicat: 6525 euro vs 3987 euro (19).

EF efectuat regulat ameliorează funcția endotelială la pacienții cu transplant cardiac (20).

La pacienții cu insuficiență cardiacă, antrenamentul fizic stimulează formarea NO și ameliorează vasodilatația dependentă de endoteliu a musculaturii scheletice. Corecția disfuncției endoteliale se asociază cu o creștere semnificativă a capacității de efort (21). Mecanismele implicate sunt similare: crește expresia NOS, crește eliberarea de PG vasodilatatorii, crește concentrația SOD (mecanism antioxidant). Exercițiul fizic pe termen lung restaurează funcția endotelială a vaselor musculare scheletice ale membrilor inferioare și în final crește toleranța la efort.

Alături de efectul vasodilatator, antrenamentul fizic are și efecte antiinflamatorii demonstrate în insuficiența cardiacă: crește activitatea citocrom C oxidazelor din musculatura scheletică, ceea ce conduce la scăderea expresiei locale a citokinelor proinflamatorii, a iNOS și la creșterea IGF I local (factorul I de creștere insulin like). Deci exercițiul ajută la întârzierea procesului catabolic în insuficiența cardiacă (22). La pacienți aflați în clasele III – IV NYHA, numărul de leucocite, polimorfonucleare, monocite și concentrația TNF α sunt mai mari ca la cei din clasa II NYHA. Antrenamentul fizic timp de opt săptămâni determină o scădere a acestora față de grupul de control.

Efectele endoteliale ale antrenamentului fizic s-au dovedit și la pacienți cu diabet zaharat. După 2 – 4 luni de antrenament, vasodilatația mediata de flux a arterei brahiale a crescut la pacienți cu diabet tip I (23). Un alt studiu a arătat că un program de antrenament fizic timp de 3 luni la diabeticii de tip II și I a realizat normalizarea concentrației trombomodulinei plasmatică, reflectând o ameliorare a funcției endoteliale (24). Alți autori pun sub semnul întrebării beneficiile la nivel endotelial ale efor-

tului în diabetul zaharat. Un program de intervenție multifactorială la 15 pacienți cu diabet și boală cardiovasculară, cu includerea exercițiului regulat, nu a arătat o ameliorare semnificativă a disfuncției endoteliale, spre deosebire de nondiabetici (25).

Alt efect demonstrat al exercițiului în studii clinice a fost cel antiinflamator: un studiu american pe 13748 subiecți pe o perioadă impresionantă de peste 20 ani a arătat că factori ai inflamației, ca proteina C reactivă, globulele albe, sunt mai reduși la cei care efectuează activități fizice în timpul liber (26).

În concluzie, se poate afirma, pe baza evidențelor studiilor experimentale și umane, efectul benefic cert al exercițiului fizic în boala aterosclerotică prin acțiune în primul rând pe endoteliul vascular. Alături de influența pe care o realizează asupra celorlalți factori de risc cardiovascular, efortul fizic regulat, de intensitate submaximală, ameliorează disfuncția endotelială în cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, la pacienți cu PTCA, by-pass aorto-coronarian, precum și post-transplant cardiac. Exercițiul fizic exercită un efect tonifiant asupra endoteliului vascular, întârziind progresia bolii aterosclerotice.

BIBLIOGRAFIE

- Vita JA, Keaney JF. Exercise – Toning-up the endothelium? *New Engl J Med* 2000; 7: 503-505.
- Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 1986; 314: 605-613.
- Oldridge NB, Guyatt GH, Fisher ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: combined experience of randomised clinical trials. *JAMA* 1998; 260: 945-950.
- Shepherd RJ, balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation* 1999; 99: 963-972.
- Haskell WL, Alderman EL, Fair JM et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease: the Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994; 89: 975-90.
- Cohen MV, Yipintsoi T, Scheuer J. Coronary collateral stimulation by exercise in dogs with stenotic coronary arteries. *J Appl Physiol* 1982; 52: 664-71.
- Ferguson RJ, Petitclerc R, Choquette G, et al. effect of physical training on treadmill exercise capacity, collateral circulation and progression of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1974; 34: 764-9.
- Reinhart WH, Dziekan G, Goebbels U, Myers J, Dubach P. Influence of exercise training on blood viscosity in patients with coronary artery disease and impaired left ventricular function. *Am Heart J* 1998; 135: 379-82.
- Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Saunders WB, editor. *Heart Disease*. New York, London: 1994, 394-420.
- Gewaltig MT, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovascular Research* 2002; 55: 250-260.
- Vider J, Laaksonen DE, Kilk A, et al. Physical exercise induces activation of NF-kappaB in human peripheral blood lymphocytes. *Antioxid Redox Signal* 2001; 3: 1131-7.
- Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *New Engl J Med* 2000; 342: 454-60.
- Higashi Y, Sasaki S, Kurishu S, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects. *Circulation* 1999; 100: 1194-1202.
- DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation* 2000; 102: 1351-1357.
- Boushel R, Langberg H, Gemmer C, et al. Combined inhibition of nitric oxide and prostaglandins reduces human skeletal muscle blood flow during exercise. *J Physiol* 2002; 543: 691-8.
- Gaenzer H, Neumayr G, Marschang P, et al. Flow-mediated vasodilation of the femoral and brachial artery induced by exercise in healthy nonsmoking and smoking men. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1313-1319.
- Hambrecht R, Adams V, Erbs S, et al. Impact of physical activity on phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in patients with coronary artery disease. *ESC Congress 2002*, Berlin, 460.
- Indolfi C, Torella D, Coppola C, et al. Physical training increases eNOS vascular expression and activity and reduces restenosis after balloon angioplasty or arterial stenting in rats. *Circ Res* 2002; 91: 1190-1197.
- Walther C, Mobius-Winkler S, Conradi K, et al. PTCA/stent implantation vs daily exercise training in stable coronary artery disease: 2 year follow up. *Best Practice in Cardiovascular Prevention, Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, Spring Meeting, Estoril 2003.
- Schmidt A, Pleiner J, Bayerle-Eder M, et al. regular physical exercise improves endothelial function in heart transplant recipients. *Clin Transplant* 2002; 16: 137-143.
- Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2709-2715.
- Schulze PC, Gielen S, Linke A, et al. increased levels of proinflammatory cytokines correlate with a reduced expression of insulin-like growth factor-1 in chronic heart failure. *ESC Congress 2002*, Berlin, 378.
- Fuchsjaeger-Mayrl G, Pleiner J, Wiesinger GF, et al. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type I diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1795-1801.
- Rigla M, Fontcuberta J, mateo J, et al. Physical training decreases plasma thrombomodulin in type I and type II diabetic patients. *Diabetol* 2001; 44: 693-699.
- Niebauer J, Sixt S, Peschel T, et al. High-intensity exercise training in diabetes mellitus type 2 and its effects on coronary endothelial function. *Best Practice in Cardiovascular Prevention, Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, Spring Meeting, Estoril 2003.
- Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiol* 2002; 13: 561-568.

FACTORI MOLECULARI ÎN LEZIUNILE PRECANCEROASE ȘI CARCINOMUL CUTANAT

Maria Sultana Mihailovici, S. Teleman, Carmen Ungureanu
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași
Facultatea de Medicină
Disciplina de Morfopatologie

THE PROGNOSTIC MOLECULAR FACTORS IN PRECANCEROUS LESIONS AND NONMELANOTIC SKIN CARCINOMA (Abstract): The most common cutaneous carcinoma, which includes basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinomas (SCC), accounts for approximately 90% or more of all skin malignancies. Actinic keratosis, bowenoid type of actinic keratosis, Bowen's disease or SCC *in situ* have been considered precursors of skin SCC. Authors present the histopathological criteria of precursors of skin SCC, variants of invasive SCC and BCC. Also, one discusses about the roles of immunohistochemical staining of gene products in evidence of molecular changes in cell that might occur according to the transformation from precancerous lesions to SCC. **Key words:** ACTINIC KERATOSIS, BOWEN'S DISEASE, BASAL CELL CARCINOMA, SQUAMOUS CELL CARCINOMA, IMMUNOHISTOCHEMICAL STAINING

Carcinomul scuamos cutanat (CSC) și carcinomul bazocelular (CBC) sunt cele mai frecvente tipuri de carcinoame epidermice nemelanocitare, ce apar în localizările cutanate expuse la soare, mai ales la persoanele în vârstă (Epstein 1983). Cea mai frecventă cauză exogenă acceptată a CSC este expunerea la lumina ultravioletă cu lezarea ulterioară a ADN cu modificări mutagene (1)(Epstein 1983).

Apariția CSC poate fi precedată de leziuni precursore generate de expunerea la radiațiile solare, denumite keratoze actinice (KA). Ce-a de a doua leziune precursoră a CSC ce apare pe ariile neexpuse la soare, este boala Bowen (BB) sau CSC *in situ*. De aceea leziunile precursore ale CSC sunt KA, KA bowenoidă (KAB) și BB (2,3).

Keratoza actinică (KA) reprezintă o leziune cu keratinocite atipice prezente în stratul bazal sau/și în celelalte straturi cu extensii neregulate în dermul papilar. Lezi-

unile similare de la nivelul buzelor poartă denumirea de cheilită actinică (4). KA are un spectru de leziuni histopatologice ce se manifestă prin:

- **Modificări de grosime ale epidermului:**

- KA atrofică
- KA ortotrofică (euplastică)
- KA hiperplazică (hipertrofică) (fig. 1).

- **Modul de proliferare:**

- înmuguriri sau benzi filiforme
- exofitic-verucos
- adenoid
- pagetoid

- **Citologie:**

- atipie minimă sau bazală;
- atipie cu maturare superficială;
- bowenoidă cu sau fără keratinizare intensă;
- atipia keratinocitelor în întreaga grosime a epidermului – keratoză actinică bowenoidă (5)



Fig. 1. Keratoză actinică hipertrofică

- **Prin alte aspecte microscopice:**
- absența atipiei la nivelul epiteliului anexelor
- hiperkeratoză parakeratozică, ceea ce semnifică maturarea anormală a keratinocitelor atipice
- hiperelastoză dermică ca un rezultat al sintezei anormale de către fibroblastele lezate de UV
- când infiltratul inflamator este intens se poate folosi termenul de **keratoză actinică lichenoidă**.

Boala Bowen (BB) sau carcinom scuamos *in situ* reprezintă leziuni celulare similare carcinomului scuamos, dar cu afectarea întregii grosimi a epidermului limitat de membrana bazală, dar fără componentă dermică (6).

Clinic, leziunile au variate denumiri și sunt localizate în arii neexpuse la soare: plăci eritematoase (trunchi), papuloză bowenoidă (la persoane tinere, în ariile perineale), în asociere cu mai multe tipuri de virus al papilomului uman (HPV) 16, 18, 31, 32, 34, 35, 39, 42, 48 și 51-54 (7,8).

Histologic, epidermul poate fi plan sau verucos, cu aspect atrofic sau hiperplazic. În orice situație, keratinocitele sunt atipice în toată grosimea, fără aspecte de maturare superficială (fig. 2).

Diagnosticul diferențial histopatologic important este al BB cu CSC microinvasiv. Distincția majoră între BB și CSC microinvasiv este prezența de plaje atipice în der-

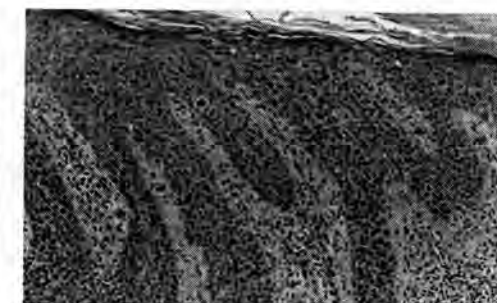


Fig. 2. CIS cutanat

mul reticulat la mică distanță de membrana bazală.

Carcinomul scuamos invaziv (CSC) cutanat, este alcătuit din celule scuamoase atipice dispuse în insule sau lobuli ce invadează dermul.

Clinic, CSC se localizează în ariile expuse la soare, ca plăci de aceeași culoare cu a pielii sau pigmentate sau ca structuri exofitice ulcerate.

Histologic, CSC de tip comun este keratinizat, diferențiat, cu microcavități cu parakeratoză (gobi cornuși) sau perle epiteliale dispuse în centrul insulelor constituite din keratinocite cu grad mare de atipie nucleară (fig.3).

CSC verucos, e o formă diferențiată citologic cu puține atipii. Arhitectural e similar cu veruca vulgaris, dar diferă prin tabloul distructiv local, ajungând până la planurile osoase. Imunohistochimic s-au detectat în puține cazuri antigene virale: HPV- 6,11,16 și 18 (9).



Fig. 3. Carcinom scuamos

TABELUL I
Diagnostic diferențial

Keratoacantom	Carcinom scuamos
Dezvoltare rapidă (săptămâni, luni)	Dezvoltare lentă (luni, ani)
Aspect de dom simetric, delimitat de epiderm	Exofitic, asimetric, ulcerat
Dop de keratină central	Absent sau rar
Tranziție bruscă între tumoră și epiderm	Tranziție gradată de la epidermul normal la tumora cu atipie marcată
Citologic - atipie variabilă	Citologic - atipie variabilă
Citoplasmă abundentă, sticloasă	Aspecte citoplasmice variabile
Abcese cu neutrofile în microcavitățile parakeratotice din partea profundă a tumorii	Celule scuamoase acantolitice fără abcese
Fibrele elastice frecvent observate la periferia cuiburilor tumorale	Fibrele elastice rar observate la periferia cuiburilor tumorale
Infiltrat inflamator similar reacțiilor lichenoidale	Infiltrat inflamator variabil
Eozinofile prezente	Plasmocite prezente
Invazia perineurală poate fi prezentă	Invazia perineurală poate fi prezentă
Poate apare afectarea țesutului celular subcutanat	Poate apare afectarea țesutului celular subcutanat
Frecvent regresează spontan	Niciodată nu regresează spontan
Niciodată nu dă metastaze	Rar dă metastaze, mai ales dacă invadează profund

CSC moderat diferențiat prezintă insule sau cordoane de keratinocite cu atipii, fără tonofibrile, cu keratinizare mai redusă.

CSC slab diferențiat se remarcă printr-o componentă diferențiată sub 25%, cu keratinizare izolată. Tipuri celulare mai puțin frecvente ale CSC sunt: CSC cu celule clare, cu celule în „inel cu pecete” (10), acantolitic, cu celule bazaloide, cu aspect fusiform, pseudoglandular, limfoepitelial.

Principalul diagnostic diferențial al CSC atât clinic cât și histopatologic este cu keratoacantomul (tab. I) (6).

Alte diagnostice diferențiale ar putea fi cu leziunile actinice, CBC, unele pot fi confundate cu keratozele seboreice, iar formele pigmentate cu MM.

Imunohistochimie este utilă când tumorile sunt slab diferențiate sau tip cu celule fuziforme. Celulele tumorale sunt pozitive pentru EMA și citokeratine, dar conțin cito-

keratine cu greutate moleculară mai mare decât acelea din CBC. Vimentinul poate fi prezent în variantele slab diferențiate, mai ales în cele cu celule fuziforme.

Antigenul de proliferare nucleară (PCNA) este exprimat la periferia insulelor celulare din CSC verucos, în contrast cu distribuția difuză din CSC convențional.

Biologic, CSC se comportă ca tumorile indolente, până ajung în dermul reticular, la limita cu hipodermul, astfel că până la o grosime de 2 mm nu dau metastaze (11,12). În general rata de recidivă e dublă față de CBC.

Imunosupresia favorizează apariția de variante agresive de CSC.

Riscul de metastazare variază cu localizarea clinică (4) și cu tipul histologic. Riscul cel mai scăzut (0,5%) este pentru tumorile ce apar în ariile cutanate lezate de soare. Riscul între 2-5% apare în variantele acantolitice și în formele de CSC precedate

de BB și CSC dezvoltat în ariile cutanate neexpuse la soare. Localizarea la nivelul buzei are un risc de metastazare variabil între 2-16%. Criteriile CSC localizat la buza care sugerează riscul de metastază sunt invazia perineurală, tumoră slab diferențiată cu tablou arhitectural difuz și grosimea tumorii ce depășește 2 mm. În general metastaza e inevitabilă pentru tumorile mai groase de 6 mm.

CSC dezvoltat în ulcerale Marjolin are o incidență a metastazelor variabilă între 10-30%, în timp ce CSC din regiunea perineală și a organelor genitale externe este de 30-80%.

S-a sugerat că invazia tumorală poate fi facilitată de o dispariție a antileukoproteinei cutanate (SKALP), un inhibitor al elastazei și proteinazei 3. Această enzimă este prezentă în CSC diferențiat dar e absentă în celulele tumorale puțin diferențiat (13).

Majoritatea CSC sunt numai local agresive și răspund bine la diferite metode de tratament.

Carcinomul bazocelular (CBC) constituie un grup de tumori maligne epiteliale cutanate cu evoluție *indolentă* alcătuite din celule bazaloide hiperchromatice cu arhitectură histologică variabilă, într-o stromă fibromucinoasă caracteristică.

CBC este cea mai frecventă tumoră cutanată; reprezintă 70% din toate tumorile maligne ale pielii (14).

Raportul CBC/CSC este de aproximativ 5:1, deși acest raport variază de la 3:1 la

7:1 în diferite arii geografice (15,16). Date epidemiologice recente semnalează creșterea incidenței CBC (17).

Clinic, CBC se localizează în ariile expuse la soare, pe față, mai ales la persoanele în vârstă, ca un nodul sau o formațiune nodulară ulcerată, cu vase telangiectazice sau conține melanină fiind pigmentat, similar cu nevii melanocitari sau melanoame.

CBC se dezvoltă din stratul bazal normal al epidermului sau din epiteliul folicular și nu apare pe mucoase. Histologic, se pot observa două tablouri arhitecturale: superficial (multifocal) și nodular cu dezvoltare profundă în derm.

CBC superficial multifocal este alcătuit din multiple insule mici de celule bazaloide atașate la suprafața epidermului, dar limitat la dermul papilar (fig. 4). O zonă îngustă de stromă fibroasă înconjoară cuiburile tumorale. Acest tip arhitectural a fost observat în 10-15% din CBC (4).

CBC nodular prezintă variate tipuri morfologice ca: tip solid, micronodular, chistic, pigmentat, adenoid, sclerozant, keratozic, folicular, fibroepiteliomatos, metatipic și bazoscuamos. Relativ frecvente sunt și tablourile mixte (18).

Tipul solid apare în peste 70% din cazuri și este alcătuit din insule de celule bazaloide cu stratul periferic în palisadă, cu dispoziție dezordonată central. Ulcerația este frecvent prezentă în leziunile mari (fig. 5).

Tipul sclerozant are ca termeni sinonimi: fibrozant, schiros, desmoplazic și

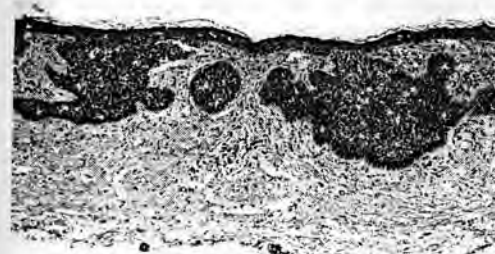


Fig. 4. Carcinom bazocelular superficial

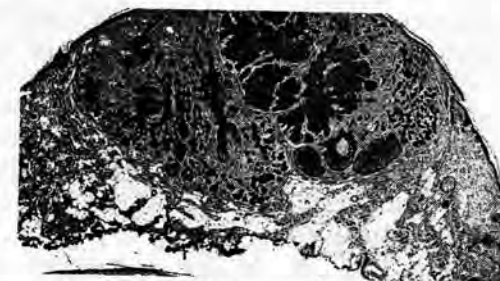


Fig. 5. Carcinom bazocelular tip comun

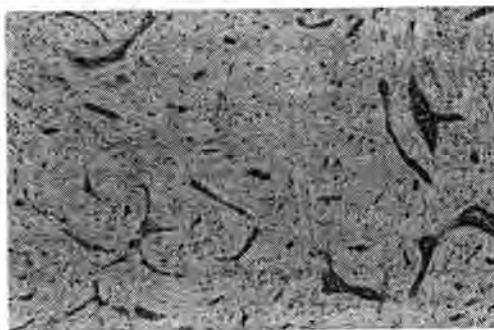


Fig. 6. Carcinom bazocelular tip morfeea

morfeea (19,20). Până la 5% din CBC sunt de tip sclerozant (19). Clinic se prezintă ca o placă palidă, indurată cu o suprafață ușor strălucitoare și margini fără limite precise (fig. 6). Histologic, se constată benzi alungite, înguste și insule tumorale mici incluse într-o stromă densă, fibroasă (fig. 6) (20).

Tipul metatipic este denumirea recomandată de OMS pentru tipul cu aspecte mixte, bazaloid și scuamos, astfel că insulele și benzile sunt alcătuite din celule bazaloide în curs de maturare cu apariția de celule mai mari și mai palide. Este important diagnosticul histologic deoarece are o evoluție mai agresivă (21,22).

În general, insulele tumorale ale CBC sunt înconjurate de stromă care e nou formată și e diferită de a dermului adjacent. Stroma tumorală conține cantități variabile de mucopolizaharide (MPZ) acide. Membrana bazală (MB) e alcătuită din laminină și collagen tip IV, V, VI și separă celulele tumorale de stromă.

Variantele agresive ale CBC prezintă discontinuități în MB, observate când sunt colorate cu anticorpi anti-laminină și anti-collagen tip IV, dar prezintă un număr mare de miofibroblaste stromale, asociat cu o creștere a fibronectinei stromale.

Celulele tumorale pot produce proteine ce se depun sub formă de amiloid în stromă în 50% din cazuri. De asemenea în stromă poate apare elastoza determinată de UV. În stromă poate apare un infiltrat limfoplas-

mocitar format din limfocite T CD4+ asociate cu celule NK, mastocite și celule Langerhans. Imunitatea mediată celular joacă un rol în regresia în focar, cu afectarea până la 20% din tumoră. Expresia receptorului IL-2 este intensă în CBC în regresie. Regresia activă a CBC e caracterizată prin prezența unui infiltrat limfoplasmocitar care înconjoară și penetrează cuiburile tumorale cu distrucția stratului periferic de celule bazale ce conține numeroase celule tumoral apoptotice.

Celulele tumorale se aseamănă stratului bazal atât morfologic cât și imunohistochimic, ca expresie a citokeratinei și pozitivitatea la bcl-2. O serie de reacții imunohistochimice demonstrează diferențele morfologice dintre CSC și CBC (tab. II) (4).

Celulele CBC se colorează imunopozitiv pentru bcl-2, dar celulele CBC, variante agresive sunt negative, aspect imunohistochimic ce constituie un marker de prognostic.

CBC rar poate metastaza, deoarece pentru dezvoltarea metastazelor celulele tumorale sunt dependente de stromă specializată (23,24).

Carcinoamele cutanate au devenit în prezent cele mai frecvente tumori maligne umane (25).

Orice tumoră malignă se formează din celule transformate, reprezentând celule de rezervă sau stem cu alterări ale genelor ce favorizează proliferarea (oncogene) sau gene ce inhibă proliferarea (gene supresor-tumorale sau antioncogene) sau gene ce reglează apoptoza (26).

Expunerea la radiațiile ultraviolete solare constituie cauza majorității tumorilor maligne cutanate umane (27,28). Alt factor

favorizant este legat de vârsta pacientului care poate duce în timp la alterări ale genelor cu caracter cumulativ (25). Ciclina D1 este considerată o oncogenă cu rol important în transformarea neoplazică a celulelor cu formarea a numeroase tumori maligne.

În general s-a acceptat că p53 e un component al căilor biochimice centrale ale carcinogenezei umane (29), acționând ca un „gardian al genomului” prin împiedicarea celulelor cu ADN lezat să prolifereze, fie temporar prin oprirea ciclului celular de diviziune până ce ADN lezat e reparat, sau permanent prin inducerea procesului de apoptoză ireversibil în celula cu ADN lezat (30). Funcția naturală a p53 este de antioncogenă. În absența p53 naturală funcțională, această funcție este pierdută iar celulele acumulează leziuni ale genomului cu crearea unei instabilități genetice marcate ce favorizează apariția tumorilor maligne (31).

Repararea ADN-ului lezat protejează genomul celulei de efectele agenților carcinogeni. Repararea necorespunzătoare (mismatch repair = MMR) e o formă importantă a reparării ADN, deoarece celulele cu acest tip de ADN sunt orientate spre apoptoză. Produsele genelor MMR au rol important în diferențierea și repararea ADN. Alterările la MSH2 (human mismatch repair) apar din anomalii majore ale MMR și apar în carcinoamele colorectale dar și în cele cutanate (32,33).

Reacțiile imunohistochimice pot să evidențieze acumularea de ciclină D1, p53 etc. Imunocolorarea cu anticorpi anti-ciclină D1 este negativă sau slab pozitivă în țesuturile normale umane și în tumorile benigne cutanate sau din alte organe (27,34). Deoarece reacțiile imunohistochimice sunt mai accesibile pentru un laborator obișnuit decât analiza ADN, imunohistochimia constituie o tehnică rapidă și convenabilă pentru evidențierea defectelor a variate gene ca: p53, ciclina D1, hMSH2 (35).

În general s-a demonstrat că instabili-

tatea microsatelită (MSI) secundară erorilor de replicare urmate de alterările MMR, pot fi detectate în variate tumori maligne printre care și cancerul cutanat (36,37,38).

În contrast cu alte tumori, alterarea p53 e o etapă precoce în cancerul cutanat (39). Histopatologic, celulele pozitive pentru proteina p53 se pot observa la periferia insulelor de celule carcinomatoase ale CSC și CBC (40). Acumularea proteinei p53 în pielea normală și insulele carcinomatoase ale CSC și CBC este semnificativ corelată cu expunerea la radiațiile UV solare, că expresia p53 în CBC e un proces dependent de vârstă, iar acumularea proteinei p53 poate fi un marker util pentru detectarea precoce a cancerului cutanat nemelanocitar.

Rezultatele a variate studii au indicat că acumularea proteinei MSH2 în pielea normală a fost corelată cu expunerea la soare, iar reducerea sau absența expresiei hMSH2 apare în raport cu transformarea celulară de la leziunile precanceroase (KA, KAB, BB) la CSC cutanat (35).

Numeroase studii au arătat că în tumorile maligne ale celulelor scuamoase (BB și CSC) cantitățile mari de oncoproteina D1 au un rol principal în progresia de la pielea normală la displazie (BB) și apoi la CSC. Rolul principal al oncoproteinei ciclina D1 este de a favoriza proliferarea celulară fără a se implica în diferențierea lor (34). Liang și col. 2000 au arătat că oncoproteina ciclina D1 corelează cu p53 mai ales în ariile de displazie ale BB și CSC bine diferențiat mai ales când aceste tumori apar după expunerea la soare. Relația între ciclina D1 și p53 poate să sugereze o reglare pozitivă a expresiei ciclonei D1 de către proteina p53 aberantă ca o etapă precoce în carcinogeneza cutanată (40).

În carcinogeneza CBC, expresia ciclonei D1 e un proces dependent de vârstă. Expresia p53 aberantă favorizează acumularea proteinei D1 ce va determina un avantaj în proliferarea celulară.

TABELUL II
Reacții imunohistochimice

	VM-1	CD 44	Ber EP4	Bcl-2
CBC	+	-	+	+
CSC	-	+	-	-

BIBLIOGRAFIE

- Epstein JH. Photocarcinogenesis, skin cancer and aging. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 487-502.
- Brownstein MH, Rabinowitz AD. The precursor of cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1979; 18: 1-16.
- Sober AJ, Burstein JM. Precursors to skin cancer. *Cancer* 1995; 75: 645-650.
- Weedon D, Strutton G. *Skin pathology*, Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997, 635-672.
- Ragsdale BD, Murphy GF. Tumors of the Skin. In: Silverberg SG editor. Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997, 379-486.
- Hurt MA, Santa Cruz DJ. Tumors of the Skin. In: Fletcher CDM editor. Diagnostic Histopathology of Tumors. vol. II. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995, 954-1042.
- Abdennader S, Lessana-Leibowitch M, Pelisse M. An atypical case of penile carcinoma in situ associated with human papilloma virus DNA type 18. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 887-889.
- Rudlinger R, Grob R, Yu Yx, Schnyder UW. Human papillomavirus-35-positive bowenoid papulosis of the anogenital area and concurrent human papillomavirus-35 positive verruca with bowenoid dysplasia of the periungual area. *Arch Dermatol* 1989; 125: 655-659.
- Schwartz RA. Verucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 1-21.
- Cramer SF, Heggens LM. Signet-ring squamous cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 488-491.
- Breuninger H, Black B, Rassner G. Microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 624-627.
- Ghiselli RW. On the microstaging of skin cancer. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 661-662.
- Alkemade HAC, van Vlijmen-Willems IMJJ, van Haelst UJGM et al. Demonstration of skin-derived antileukoproteinase (SKALP) and its target enzyme human leucocyte elastase in squamous cell carcinoma. *J Pathol* 1994; 174: 121-129.
- Casson P. Basal cell carcinoma. *Clin Plast Surg* 1980; 7: 301-311.
- Scotto J, Kopf AW, Urbach F. Non-melanoma skin cancer among Caucasians in four areas of the United States. *Cancer* 1974; 34: 1333-1338.
- Marks R, Jolley D, Dorevitch AP, Selwood TS. The incidence of non-melanocytic skin cancers in an Australian population: results of a five-year prospective study. *Med J Austr* 1989; 150: 475-478.
- Dahl E, Aberg M, Rausing A, Rausing E-L. Basal cell carcinoma. An epidemiologic study in a defined population. *Cancer* 1992; 70: 104-108.
- Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Dermatol* 1990; 23: 1118-1126.
- Salasche SJ, Amonette RA. Morphea form basal-cell epitheliomas. A study of subclinical extensions in a series of 51 cases. *J Dermatol Surg Oncol* 1981; 7: 387-394.
- Richman T, Penneys NS. Analysis of morphea form basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 1988; 15: 359-362.
- Lang PG Jr, Maize JC. Histologic evolution of recurrent basal cell carcinoma and treatment implications. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 186-196.
- Metcalfe JS, Maize JC. Histopathologic considerations in the management of basal cell carcinoma. *Semin Dermatol* 1986; 8: 259-265.
- Pollack SV, Goslen JB, Sheretz EF, Jegasathy BV. The biology of basal cell carcinoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 569-577.
- Hales SA, Stamp G, Evans M, Fleming KA. Identification of the origin of cells in human basal cell carcinoma xenografts in mice using in situ hybridization *Br J Dermatol* 1989; 120: 351-357.
- Liang S-B, Furihata M, Takeuchi T et al. Over expression of cyclin D1 in nonmelanocytic skin cancer. *Virchows Arch* 2000; 436: 370-376.
- Cotran RS, Kuman V, Collins T. Neoplasia. In: Cotran RS, Kuman V editors. *Pathologic basis of disease*, 6th ed, Philadelphia: WB Saunders Co, 1999, 260-328.
- Bito T, Ueda M, Ahmed NU, Nagano T, Ichihashi M. Cyclin D and retinoblastomangene product expression in actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma in relation to p53 expression. *J Cutan Pathol* 1995; 22: 427-434.

- Pardo FS, Su M, Borek. Cyclin D1 induced apoptosis maintains the integrity of the G1/S checkpoint following irradiation. *Somat Cell Mol Genet* 1996; 22: 135-144.
- Furihata M, Sonobe H, Ohtsuki Y. The aberrant p53 protein (review). *Int J Oncol* 1995; 6: 1209-1226.
- Lane DP. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992; 358: 15-16.
- Harvey M, Sands AT, Weirs RS et al. In vitro growth characteristics of embryofibroblasts isolated from p53-deficient mice. *Oncogene* 1993; 8: 2457-2467.
- Marra G, Boland C. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1114-1125.
- Wilson TM, Ewel A, Duguid JR et al. Deferential cellular expression of the human MSH2 repair enzyme in small and large intestine. *Cancer Res* 1995; 55: 5146-5150.
- Robles AI, Conti CJ. Early overexpression of cyclin D1 protein in mouse skin carcinogenesis. 1995; 16: 781-786.
- Liang SB, Furihata M, Takeuchi T, Sonobe H, Ohtsuki J. Reduced human mismatch repair protein expression in the development of precancerous skin lesions to squamous cell carcinoma. *Virchow Arch* 2001; 439: 622-697.
- Quinn AG, Healy E, Rehman I, Sikkink S, Rees JL. Microsatellite instability in human non-melanoma and melanoma skin cancer. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 309-312.
- Talwalkar V, Scheiner M, Hedges LK, Butler MG, Schwartz HS. Microsatellite instability in malignant melanoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1998; 104: 111-114.
- Entius MM, Keller JJ, Drilenburg P, Kuypers KC, Giardiello FM, Offerhaus GJA. Microsatellite instability and expression of hMLH-1 and hMSH-2 in sebaceous gland carcinomas as markers for Muir-Torre syndrome. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1784-1789.
- Berg RJW, van Kananen HJ, Rebel H et al. Early p53 alterations in mouse skin carcinogenesis by UVB radiation: immunohistochemical detection of mutant p53 protein in cluster of preneoplastic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 274-278.
- Liang S-B, Ohtsuki Y, Furihata M et al. Sun exposure and aging-dependent p53 protein accumulation results in growth advantage for tumour cells in carcinogenesis of nonmelanocytic skin cancer. *Virchows Arch* 1999; 434: 193-199.

NOUTĂȚI

DETERMINAREA, ÎN AERUL EXPIRAT, A OXIDULUI DE AZOT ELIBERAT SUB ACȚIUNEA SUBSTANȚELOR VASOACTIVE

Determinarea prin teste *in vivo* a oxidului de azot (NO) endogen, este dificil de realizat, de aceea s-a încercat determinarea acestuia în aerul expirat. NO a fost măsurat după injectarea intravenoasă la om sau la porc, a unor medicamente cu acțiune asupra endotelului vascular. La porci, prezența NO în aerul expirat a fost observată după administrarea de acetilcolină, bradikinină, substanță P, endotelină 1 și nitroglicerină. Eliberarea de NO sub acțiunea bradikininei este crescută la asocierea cu inhibitorii de colinesterază. Antagoniștii receptorilor pentru endotelină reduc cantitatea de NO expirat, în timp ce atropina blochează eliberarea de NO ca răspuns la acetilcolină. Inhibiția NO sintezei reduce nivelul bazal al NO expirat după administrarea compuşilor respectivi, cu excepția cazului administrării nitroglicerinei. La oameni, acetilcolina determină o creștere dependentă de doză, a nivelului NO în aerul expirat. Aceste constatări, pot fi utile pentru caracterizarea substanțelor care interferează sinteza de NO sau care acționează ca donori de NO. Se apreciază că nivelul NO în aerul expirat poate fi utilizat ca indicator al disfuncției endotelului pulmonar. (Malmstrom RE, Tornberg D, Settergren G, Liska J, Angdin M, Lundberg JO, Weitzberg E. Endogenous nitric oxide release by vasoactive drugs monitored in exhaled air. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 2).

Cornelia Mircea

STRESUL OXIDATIV ÎN ATEROSCLEROZĂ

Florentina Palade¹, Ioana Dana Alexa², Doina Azoicăi³, Larisa Panaghiu¹, G. Ungureanu²

Spitalul Clinic nr. 2 „C.I. Parhon” Iași

Clinica a IV-a Medicală

Universitatea de Medicină și Farmacie ”Gr.T. Popa” Iași

Facultatea de Medicină

2 Clinica a IV-a Medicală

3 Disciplina de Epidemiologie

OXIDATIVE STRESS IN ATHEROSCLEROSIS (Abstract): Oxidative stress is the result of the imbalance between pro-oxidant and antioxidant factors. The participation of oxidative stress in atherosclerosis (ATS) is reflected by lipid peroxidation which is a process initiated and maintained by oxygen reactive species generated by the atherogenic cells themselves. The endothelial aggression in ATS is accompanied by endothelial dysfunction, which is due to the neutralization of nitric oxide by superoxid anion. The key role in the onset and the development of the ATS lesions belongs to oxidated LDL-cholesterol that influence at different levels and by several mechanisms the ATS process. The neutralization of the toxic effects of free radicals is due to the endo and exogen antioxidant systems. It appears that the individual antioxidant status is influenced by environmental factors as well as by a genetic determinant. The antioxidant therapy, which is controversial at the moment, represents an associated therapy in endothelial dysfunction from ATS. **Key words:** ATHEROSCLEROSIS, OXIDATIVE STRESS, FREE RADICALS, NITRIC OXIDE.

Ateroscleroza (ATS) este recunoscută ca boală multifactorială progresivă a peretelui arterial a cărei etiopatogenie este incomplet descifrată. Prin complicațiile sale, ATS reprezintă principala cauză de morbiditate și mortalitate în țările industrializate.

În patogeneza ATS se intrică mai multe ipoteze: metabolică, a răspunsului la injurie, monoclonală și oxidativă, aceasta din urmă susținând rolul stresului oxidativ și a lipoproteinelor oxidate în declanșarea și întreținerea procesului de ateroscleroză.

Lezarea endoteliului vascular prin acțiunea posibil aditivă a variațiilor factori de risc ai ATS generează disfuncție endotelială, manifestată prin:

- alterarea rolului de barieră cu permeabilitate selectivă;
- alterarea proprietăților antitrombotice și favorizarea celor procoagulante;

- sinteza și secreția de substanțe vasoactive, factori de creștere, enzime lipolitice.

Celulele endoteliale lezate diferă morfologic semnificativ față de celulele endoteliale normale (1,2) prin:

- cantitatea redusă de ”ciment intracelular” rezultând permeabilitate crescută a endoteliului lezat pentru macromolecule (ex. LDL-colesterol);
- trombogenicitate crescută datorită:
 - scăderii sintezei de prostaglandină I₂ (Pgl₂), oxid nitric (NO), plasminogen (tPA)
 - creșterii sintezei de PAI-1 (antifibrinolitic) și de factor tisular (procoagulant);
- favorizarea vasoconstricției prin reducerea sintezei și eliberării Pgl₂, NO, precum și datorită sintezei crescute de endotelina (ET-1);
- chemoatractantă pentru monocitele circulante (prin intermediul proteinei che-

motactice pentru monocite (MCP-1)) și pentru leucocite (prin intermediul moleculelor de adeziune (selectine, integrine).

Substratul disfuncției endoteliale în ATS este deficitul de L-arginină, precursor al oxidului nitric (3,4); inhibarea NO de către anionul superoxid (O₂⁻) contribuie la disfuncția endoteliului lezat. L-arginina poate fi considerată un marker precoce al disfuncției endoteliale la pacienții hiperlipemici candidați la ATS și ar putea constitui un instrument terapeutic capabil să amelioreze sau chiar să restabilească funcțiile endoteliului, cel puțin în stadiile inițiale ale ATS (5).

IMPLICAREA SPECIILOR REACTIVE DE OXIGEN ÎN ATEROGENEZĂ

Speciile reactive de oxigen (SRO) intervin în ateroscleroză prin următoarele mecanisme:

- A. Acțiunea de inhibare a NO (de către anionul superoxid) la nivel endotelial
- B. Procesul de peroxidare lipidică.

A. INTERACȚIUNEA SPECIILOR REACTIVE DE OXIGEN (SRO) CU OXIDUL NITRIC

Sursele de radicali liberi sunt reprezentate de celulele participante la ATS: celulele endoteliale, celulele musculare netede și macrofagele. Când excesul de SRO nu este contracarat prin intervenția sistemelor antioxidante, apare stresul oxidativ.

Implicațiile funcționale ale NO în ateroscleroză: efectele antiaterogene ale NO se exercită prin următoarele mecanisme:

1. la nivel endotelial:
 - efect vasodilatator (cel mai puternic vasodilatator cunoscut), mesager secund fiind GMPc;
 - inactivează anionul superoxid, acționând ca ”scavenger” de radicali liberi;
 - modulează permeabilitatea endotelială;
 - inhibă proliferarea celulelor muscu-

lare netede (CMN) - efect mai accentuat în arterele mari.

2. la nivel plachetar:
 - previne aderarea și agregarea trombocitelor;
 - determină dezintegrarea agregatelor plachetare formate;
 - exercită efect antitrombotic.
3. la nivel leucocitar:
 - inhibă aderarea leucocitelor la endoteliu intervenind în procesele de marginație (inhibă ICAM-1, VCAM);
 - inhibă NADPH-oxidaza și producerea de SRO (anion superoxid).

Inabilitatea NO de a se opune aterosclerozei ar fi rezultatul următorilor factori:

- contracararea NO prin producerea excesivă de anion superoxid, soldată cu formarea peroxinitritului cu efecte citotoxice majore;
- scăderea activității NO-sintetazei;
- îngroșarea intimei, cu limitarea difuziei NO;
- defecțiuni în sistemul de transducere a semnalului (LDL oxidat inhibă guanilciclaza solubilă cu efect vasodilatator, în contrast cu HDL-colesterol).

Datele din literatură nu reușesc să selecteze care din aceste posibilități beneficiază de argumentul experimental cert.

NO intervine și în reacțiile de peroxidare enzimatică și neenzimatică a lipidelor modulând complexele lipide-ioni metalici și enzimele catalitice ce intervin în acest proces și alterând expresia genelor proinflamatorii; prin aceste mecanisme NO poate regla producerea de eicosanoide inflamatorii și vasoactive prin intermediul prostaglandin-endoperoxid-sintetazei și lipooxigenazei. Acumularea macrofagelor și a LDL oxidat la nivelul peretelui vascular poate fi reglată de asemenea prin intermediul NO.

Cercetări recente au demonstrat că NO exercită atât efect pro- cât și antioxidant în funcție de statusul oxidativ tisular (6); astfel, când există un exces de NO față de

SRO, peroxidarea lipidică și marginația monocitelor la nivelul peretelui vascular sunt diminuate sub acțiunea NO (efect antiaterogen), iar când crește sinteza tisulară endogenă de SRO sau când diminuează capacitatea de apărare antioxidantă, NO tinde să crească nivelul SRO, ducând la amplificarea procesului de peroxidare a lipidelor membranare (efect proaterogen).

IMPLICAREA NO ȘI A SRO ÎN REGLAREA TONUSULUI VASCULAR ȘI ATEROSCLEROZĂ

În menținerea tonusului vascular normal, SRO sunt implicate alături de neuro-mediatori simpatici, parasimpatici, hormoni locali/circulanți cu efect vasodilatator/constrictor (VD/VC), factori fizici și chimici.

Modularea vasomotricității de către SRO se produce în două moduri:

- prin acțiunea directă asupra CMN;
- indirect, prin intervenția în producerea sau în modificarea activității biologice a mediatorilor vasoactivi (7,8).

Astfel, anionul superoxid generat la nivel endotelial sub acțiunea xantin-oxidazei nu acționează direct asupra mușchiului neted vascular dar poate altera tonusul vascular indirect, fie prin inactivarea NO, fie prin distrugerea oxidativă a neurotransmițătorului adrenergic al acestuia.

Anionul superoxid, prin efectul de inactivare a NO, alterează vasodilatația endotelială dependentă; antagonizarea acestui radical liber cu superoxid-dismutază (SOD) sau cu alți antioxidanți restabilește controlul fiziologic al tonusului vascular. S-a demonstrat că, in vitro, radicalul superoxid amplifică răspunsul vasoconstrictor al adrenalinei (9,10).

Radicalii hidroxil (OH^*) și peroxid de hidrogen (H_2O_2) determină vasodilatație atât prin acțiunea directă asupra mușchiului neted vascular, cât și indirect, datorită stimulării eliberării NO din celula endotelială; mecanismul prin care H_2O_2 stimu-

lează sinteza sau eliberarea NO este necunoscut (7,11).

H_2O_2 exercită efecte contractile dependente de doză: în concentrații de 10^{-5} - 10^{-3}M induce contractia mușchiului neted; în concentrații de 10^{-2}M anulează efectul contractil al noradrenalinei (12).

Efectul vasodilatator al radicalului OH^* se datorește capacității sale de activare a guanil-ciclazei solubile (GCs) (7).

B. IMPLICAȚIILE RADICALILOR LIBERI ÎN PEROXIDAREA LIPIDICĂ

Rolul cheie în inițierea leziunilor aterosclerotice îl deține LDL oxidat. S-a demonstrat că, alături de celulele endoteliale, atât macrofagele cât și CMN și neutrofilele sunt capabile să oxideze particula LDL prin eliberarea de SRO cu înaltă toxicitate. LDL aflat în exces în plasmă și în spațiul sub-endotelial se peroxidează ușor datorită conținutului ridicat de acizi grași polinesaturați (AGPN).

Oxidarea LDL este un șir de reacții de peroxidare lipidică declanșate și întreținute de radicalii liberi; în acest proces complex sunt implicate toate componentele LDL-colesterol (fosfolipide, apoproteina B_{100} , esterii de colesterol, colesterolul liber, trigliceridele). Produșii finali ai peroxidării lipidelor sunt: aldehide citotoxice, oxisteroli, hidrocarburi gazoase și variate reziduuri chimice precum malondialdehida (MDA) și 4-hidroxi-nonenal (4-HNE). Oxisterolii și aldehidele au toxicitate ridicată și sunt responsabili de proprietățile citotoxice ale LDL oxidat (3); unele aldehide rezultate din peroxidare sunt responsabile de eliberarea interleukinei 1b (IL-1b).

Reacția MDA cu acidul tiobarbituric (TBA), biomarker al stresului oxidativ, a fost propusă ca indicator al nivelului tuturor antioxidanților circulanți. Nivelurile crescute ale reactanților TBA se corelează pozitiv cu creșterea riscului cardiovascular (13).

Recent, Meager și Fitzgerald (14) au propus o nouă metodă de cuantificare a peroxidării lipidice in vivo - dozarea urinară a 4-hidroxi-nonenal (4-HNE) folosind spectrometria de masă ca metodă neinvazivă cu aplicabilitate largă în trialurile clinice.

Dintre aminoacizii conținuți de apoproteina B_{100} , lizina este cea mai susceptibilă la oxidare; Huang et al. (15) susțin că generarea intracelulară a epitopului MDA-lizina (MDA-LYS) poate fi considerată un marker al oxidării.

Produșii citotoxici rezultați din peroxidarea lipidelor reprezintă un "iritant" constant pentru endoteliu și contribuie la declanșarea unei cascade de evenimente cu următoarele consecințe:

- lezarea directă a celulelor endoteliale;

- eliberarea de factori de creștere stimulatori ai proliferării CMN;

- alterarea activității fosfolipazei A_2 și favorizarea cascadei acidului arahidonic cu formare de prostaglandine și endoperoxizi;

- eliberarea de factori chemotactici pentru polimorfonucleare (PMN).

Procesul de peroxidare lipidică este autoîntreținut prin generarea continuă de radicali liberi. Peroxizii lipidici afectează integritatea membranei endoteliale prin modificarea structurii fosfolipidelor nesaturate; în mod normal acest fenomen este blocat prin intervenția glutatation-peroxidazei seleniu-dependente (GSH-Px-Se dependente) și a cofactorului său, glutatationul (GSH); aceștia transformă peroxizii lipidici în alcool, permițând repararea structurilor membranare sub acțiunea acil-CoA.

Peroxizii lipidici modifică metabolismul

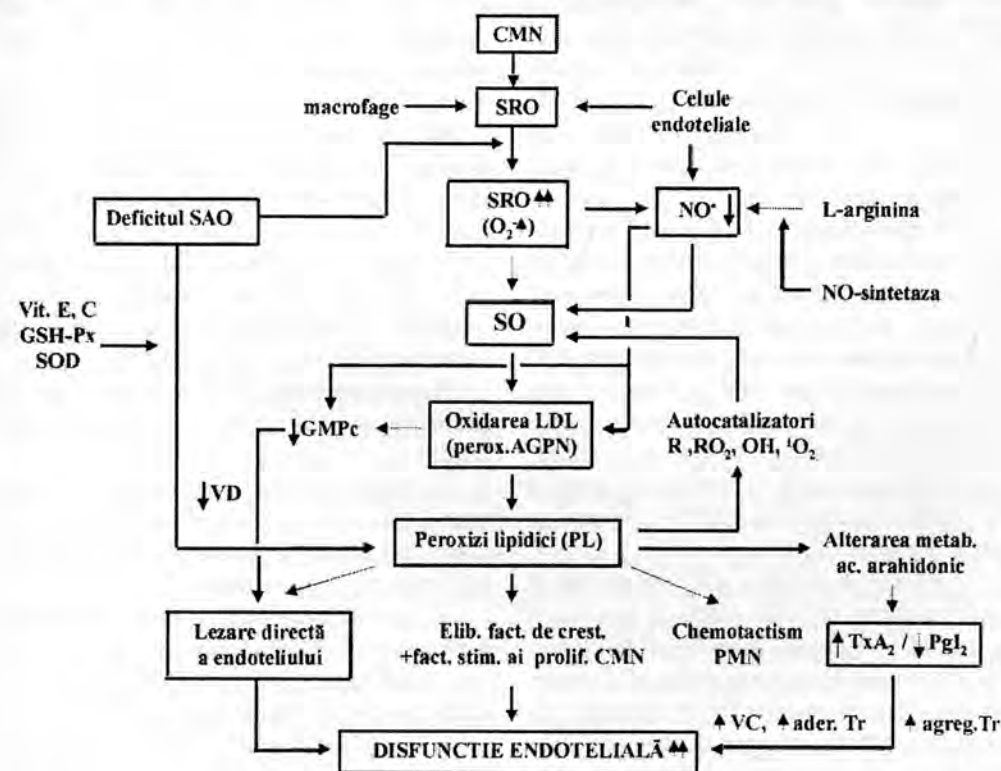


Fig. 1.

acidului arahidonic în sensul orientării spre sinteza de tromboxan A_2 (TxA_2) în defavoarea PGL_2 , concomitent cu eliberarea de anion superoxid, care vor întreține peroxidarea lipidică, închizând cercul vicios (fig. 1).

Numeroase studii susțin că, in vitro, procesele oxidative necesită coparticiparea ionilor metalici (Fe, Cu) în concentrații micromoleculare; necesarul acestor ioni în oxidarea LDL-colesterol in vivo este necunoscut (7). Chau (16) a demonstrat că nivelul Fe din depozitele organismului se corelează pozitiv cu incidența bolilor cardiovasculare, fapt demonstrat de evidențierea histologică a depozitelor de fier la nivelul leziunilor aterosclerotice, alături de ceroid (un produs final al peroxidării lipidelor). Creșterea pool-ului Fe intracelular la pacienții cu ATS manifestă se corelează cu amplificarea stresului oxidativ cuantificat prin dozarea 8-hidroxi-2-deoxiguanozină (8-OH-dG) – unul dintre biomarkerii stresului oxidativ, precum și cu scăderea nivelului antioxidantilor (vitamina C, vitamina A, vitamina E). Studii pe animale au aratat că severitatea ATS poate fi marcat influențată de carența ionilor de Fe.

Susceptibilitatea LDL-colesterol la oxidare. La baza acestui fenomen stă relația dintre oxidanți și antioxidanți; reducerea capacității antioxidante și creșterea substratului pentru peroxidarea lipidelor (AGPN) cresc susceptibilitatea LDL la oxidare; oxidarea LDL depinde și de activitatea fosfolipazei A_2 endogene. Cel mai probabil, susceptibilitatea LDL la oxidare se explică prin cantitatea mare de AGPN conținuți în LDL-colesterol (17).

Există studii in vitro (18, 19) ce vin să confirme faptul că LDL glicat cu glucoză și în special cu glucoză-6-fosfat (G-6-P) este mai susceptibil la oxidare decât LDL nativ, iar amplificarea glicării lipoproteinelor reprezintă un factor trigger pentru accelerarea ATS la pacienții diabetici, fapt demonstrat prin scăderea expresiei enzimice a

antioxidanților (NO-sintetază, catalază, SOD) la incubarea celulelor endoteliale aortice umane cu LDL glicat, cu accelerarea formării SRO (anioni superoxid, radicali hidroxil) și disfuncție endotelială consecutivă.

Este știut faptul că înlocuirea dietei bogate în acizi grași saturați cu acizi grași mononesaturați/polinesaturați reduce semnificativ nivelul colesterolului plasmatic total și a LDL-colesterol. Dieta bogată în acizi grași mononesaturați previne mai eficient oxidarea LDL-colesterolului decât cea bogată în AGPN. Un exces de AGPN în dietă induce în numai două zile o creștere a raportului LDL-oxidat/AGPN de peste două ori la vârstnici și de sub două ori la tineri (20). Există însă numeroase controverse privind efectele diferiților acizi grași nesaturați. Astfel, dieta îmbogățită în AGPN și vitamina E se asociază cu reducerea riscului cardiovascular dar, la fumători, promovează peroxidarea lipidică (21). Acizii grași ω -6-nesaturați (de tipul acidului linoleic) determină disfuncție endotelială prin alterarea balanței oxidanți-antioxidanți la nivel endotelial prin activarea factorilor de transcripție responsabili de stresul oxidativ, producerea citokinelor inflamatorii și expresia moleculelor de adeziune (22). Acizii grași n-3 nesaturați au un pronunțat caracter inhibitor al agregării trombocitelor și de asemenea activează tromboliza (23).

Aterogenicitatea LDL oxidat rezidă din proprietățile biologice ale acestuia (24, 25, 26):

- citotoxicitatea LDL-oxidat, care se manifestă asupra celulelor endoteliale și a CMN, iar efectul distructiv asupra celulelor este rezultatul peroxidării;
- alterarea capacității de recunoaștere a receptorilor pentru LDL;
- inhibarea NO și a PGI_2 cu perturbarea tonusului vascular bazal;
- mobilitatea electroforetică crescută;
- stimularea eliberării de către celulele endoteliale a unor produși biologici activi:

MCP-1, factori de creștere, molecule de adeziune endotelio-leucocite (ELAM);

- chemotactism pentru monocitele circulante;
- inhibarea motilității macrofagelor tisulare și favorizarea sechestrării lor în spațiul subendotelial;
- modificarea agregabilității trombocitelor și a homeostaziei eicosanoidelor;
- activarea limfocitelor T în leziunea aterosclerotică și stimularea proliferării CMN prin inducerea expresiei și codificării genetice a PGDF (Plateted-Derivated-Growth-Factor);
- imunogenicitate cu formare de autoanticorpi.

LDL oxidat (ox-LDL) exprimă pe suprafața sa un număr mare de epitopi și determină producerea de numeroși autoanticorpi policlonali, în special antiapoB₁₀₀ modificată sub acțiunea MDA și 4-HNE. Palinski și colab. (27) au descris pentru prima dată existența anticorpilor față de LDL-oxidat in vivo.

Se presupune că lisofosfatidilcolina (LPC) – componentă a ox-LDL ar fi responsabilă de antigenicitatea particulei (fapt demonstrat prin existența unei corelații între anticorpii anti-ox-LDL și anti-LPC) (28); în plus LPC este implicată și în stimularea expresiei moleculelor de adeziune a monocitelor la endotelio (25).

Anticorpii anti-ox-LDL (Ig ox-LDL) pot fi evidențiați fie la nivelul intimei fie în complexe imune circulante; s-a demonstrat că Ig ox-LDL nu sunt un grup omogen de autoanticorpi, ci o mixtură de anticorpi-izoanticorpi determinată de polimorfismul LDL-colesterol; s-au descris anticorpi antifază lipidică a LDL-colesterol, precum și anticorpi anti-apoB₁₀₀ modificați.

Anticorpii anti-ox-LDL nu sunt specifici leziunilor aterosclerotice, ci au fost evidențiați și în diabet zaharat, uremie, LES. Existența corelațiilor Ig ox-LDL cu anticorpi antifosfolipidici și cu alți autoanti-

corpi (anti- β_2 -glicoprotein I IgG) vine în sprijinul ipotezei imunologice în procesele aterotrombotice (29). Nivelul anticorpilor anti-ox-LDL este semnificativ crescut la pacienții cu vasculite în perioadele de activitate a bolii, de unde rezultă că acești pacienți au o susceptibilitate crescută la oxidare a LDL-colesterol și deci au risc de ateroscleroză accelerată (30).

ROLUL SISTEMELOR ANTI-OXIDANTE ÎN ATEROSCLEROZĂ

În contrabalansarea acțiunii oxidanților intervin sistemele antioxidante, care fie interacționează cu radicalii liberi generați direct din O_2 molecular, fie acționează ca scavenger de radicali liberi apăruți prin dismutarea radicalilor primari.

În trialurile recente s-a demonstrat că dieta îmbogățită în vitamina E nu intervine semnificativ în prevenția evenimentelor cardiovasculare la pacienții cardiaci; există prea puține dovezi în sprijinul faptului că suplimentarea cu vitamina E inhibă efectiv peroxidarea lipidică in vivo (la persoanele sănătoase). α -tocoferolul, cea mai activă componentă a familiei vitaminei E și principalul antioxidant liposolubil, a fost cel mai bine studiat. Suplimentarea cu 1200 UI/zi a avut ca efecte diminuarea eliberării SRO, reducerea peroxidării lipidice și a eliberării citokinelor (IL-1ss) și a $TNF\alpha$ precum și diminuarea aderării monocitelor la endotelio (31). Efectul de inhibare a peroxidării lipidice și a anionului superoxid se exercită prin acțiunea de inhibiție a proteinkinazei C (PKC); reducerea eliberării IL-1ss și a $TNF\alpha$ se realizează prin inhibarea 5-lipo-oxigenazei, iar diminuarea adeziunii monocitelor la endotelio se produce prin reducerea moleculelor de adeziune CD11b, VLA-4 și prin diminuarea activității factorului de transcripție nucleară KB (NF-kappaB).

Există numeroase controverse privind diferitele trialuri cu vitamina E, ce au apărut datorită dozelor diferite ce au fost luate

în calcul, modului de administrare în funcție de orarul meselor și complianței pacienților la tratament. Iuliano (32), ținând cont de liposolubilitatea vitaminei E, a demonstrat că nivelul plasmatic al vitaminei E, precum și capacitatea sa antioxidantă ca scavenger de peroxizi lipidici, sunt influențate de modul de administrare a acesteia; în acest sens, la o doză zilnică de 300 mg, capacitatea antioxidantă a vitaminei E a fost cu 14% mai ridicată dacă s-a administrat odată cu alimentația comparativ cu administrarea între mese. Doze zilnice de 600 UI/zi pot atenua disfuncția endotelială tranzitorie la fumători prin îmbunătățirea statusului antioxidant, dar nu au nici un efect asupra disfuncției endoteliale cronice apreciată prin cuantificarea vasodilatației endoteliiu-dependente evaluată ultrasonografic la nivelul arterei brahiale (33).

Vitamina C în administrare acută/cronică poate ameliora disfuncția endotelială. Mecanismul exact de acțiune al vitaminei C este necunoscut, deși se presupune că funcția antioxidantă a acesteia se datorează creșterii sintezei sau reducerii degradării NO (34). Vitamina C previne degradarea NO prin următoarele mecanisme:

- reducerea oxidării LDL-colesterol;
- acțiunea de scavenger al anionului superoxid intracelular;
- eliberarea NO din S-nitrosotiolii circulanți/tisulari;
- activarea NO-sintetazei endoteliale;
- activarea guanil-ciclazei de la nivelul CMN.

Dintre medicamente, Nilvadipina (calcium blocant) are proprietăți antioxidante demonstrate deja in vitro, iar Inouye (35) a demonstrat că Nilvadipina conferă protecție antioxidantă la pacienții cu HTA și cu risc de ATS; astfel, după administrarea timp de 4 săptămâni a 4 mg Nilvadipină/zi s-a remarcat o scădere semnificativă a oxidării LDL, cunoscând prin raportul 7-cetocolestadien/colesterol total.

Dintre alimente, sucul de rodii (sursă de polifenoli și de alți antioxidanți) reduce peroxidarea lipidelor plasmatică, precum și a LDL-colesterol după minim două săptămâni de ingestie zilnică; în plus, scade susceptibilitatea LDL la oxidare, scade retenția macrofagelor în leziunile ATS și crește activitatea paraoxonazei cu 20% (esterază asociată HDL-colesterol, ce protejează împotriva peroxidării) (36).

Parthasarathy (37) susține necesitatea individualizării terapiei antioxidante, aceasta adresându-se atât celor cu deficit genetic în substanțe antioxidante, celor cu răspuns inadecvat (minor) la stresul oxidativ, precum și celor cu nivel plasmatic foarte crescut de oxidanți și care necesită o protecție antioxidantă suplimentară.

Majoritatea studiilor clinice și epidemiologice au demonstrat intervenția factorului de mediu asupra reacțiilor redox din organism; în schimb, datele actuale privind rolul factorilor genetici în determinismul stresului oxidativ sunt puține. Wang (38) a arătat într-un studiu efectuat pe 1337 membri incluși în 40 de familii faptul că statusul total antioxidant al unui individ (relevat de capacitatea de scavenger de radicali peroxil) are un determinism genetic de aproximativ 51%, iar corelația ereditate-status antioxidant este de 83% la fumători și de 49% la nefumători; același studiu demonstrează că nivelul antioxidantilor total este statistic semnificativ mai redus la femei decât la bărbați și înregistrează un declin semnificativ cu înaintarea în vârstă la bărbați, dar nu și la femei.

Dintre antioxidanții endogeni, hemoxigenaza-1 (HO-1), formă inductibilă a hemoxigenazei (enzimă esențială în degradarea hemului), a fost evidențiată în leziunile aterosclerotice la om ca răspuns la stresul oxidativ sub acțiunea LDL parțial oxidat, fapt demonstrat pe culturi de celule endoteliale aortice și CMN; HO-1 funcționează ca un sistem intrinsec de apărare antioxi-

dantă la nivelul peretelui arterial datorită acțiunii sale de reducere a chemotactismului monocitelor sub acțiunea LDL parțial oxidat, precum și capacității sale de modulare a acțiunii NO. Expresia acestei enzime este în corelație inversă cu nivelurile plasmatică și tisulară ale peroxizilor lipidici (39).

Nivelul oxidanților plasmatici se corelează pozitiv cu severitatea leziunilor aterosclerotice; activitatea antioxidantă înregistrează o creștere marcată la pacienții cu patologie cardiovasculară complexă (40).

Matsuoka (41) propune LDL-afereza ca metodă de tratament în ATS, aceasta ameliorând simptomatologia cardiopatiei ischemice la pacienții cu hipercolesterolemie și determinând regresia leziunilor aterosclerotice, cu ameliorarea disfuncției endoteliale după o singură ședință de LDL-afereză (demonstrată prin măsurarea vasodilatației endoteliiu-dependente înainte și după procedură).

CONCLUZII

1. Radicalii liberi, acționând ca pro-oxidanți, determină modificări reversibile

și moderate în organism atunci când sunt generați în cantități reduse.

2. Stresul oxidativ ia naștere prin dezechilibrul balanței oxidanți-antioxidanți în favoarea primei componente.

3. Consecințele stresului oxidativ sunt perturbarea arhitecturii și funcțiilor celulare prin alterarea tuturor componentelor membranei și organitelor celulare (lipide, proteine, hidrați de carbon, acizi nucleici).

4. Implicarea stresului oxidativ în ateroscleroză se manifestă în procesul de peroxidare lipidică, proces inițiat și întreținut de SRO generate chiar de celulele participante la aterogeneza.

5. Celulele endoteliale reprezintă ținta și totodată sursa majoră de radicali liberi în procesul aterosclerotic.

6. Agresiunea endoteliiului vascular în ATS, cu disfuncție endotelială consecutivă, se datorește antagonizării NO de către anionul superoxid.

7. Administrarea unei terapii antioxidante ar constitui un mijloc suplimentar, dar nu suficient, pentru corectarea disfuncției endoteliale.

BIBLIOGRAFIE

1. Consigny PM. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Amer J Radiol* 1995; 164: 553-558.
2. Ross R. The Biology of Atherosclerosis. In: Topol EJ. eds., *Comprehensive Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lipincott-Raven Pub, 1998, 13-25.
3. Esterbauer H, Wag G, Puhl H. Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis. *Brit Med Bull* 1993; 49: 566-576.
4. Panza JA, Casino PR, Badar M Diane, Quyyumi AA. Effect of Increased Availability of Endothelium-Derived Nitric Oxide Precursor on Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Normal Subjects and in Patients With Essential Hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1475-1481.
5. Luscher TF, Haefeli WE. L-Arginine in the Clinical Arena: Tool or Remedy? *Circulation* 1993; 87: 1746-1747.
6. Bloodworth A, O'Donnell VB, Freeman BA. Nitric oxide regulation of free radical and enzyme-mediated lipid and lipoprotein oxidation. *Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology* 2000; 20 (7): 1707-1715.
7. Dejica D. *Stresul oxidativ*. Cluj-Napoca: Dacia, 2000, 258-269.
8. Freeman B. Free radical chemistry of nitric oxide. Looking at the dark side. *Chest* 1994; 105, 3: 79S-84S.
9. Davies MG, Fulton GJ et al. Clinical biology of NO. *Br J Surgery* 1995; 82: 1598-1605.

10. Natarajan V. Oxidants and signal transduction in vascular endothelium. *J La Clin Med* 1994; 125(1): 26-37.
11. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227-237.
12. Siska IR, Avram J, Mătieș R et al. Variațiile concentrațiilor sanguine ale SOD și GSH în boala varicoasă. *Cerc Exp Med Chir* 1999; VI, 2-3: 148-153.
13. Schisterman EF, Faraggi D, Browne R et al. TBARS and cardiovascular disease in a population-based sample. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8 (4): 219-225.
14. Meagher EA, Fitzgerald GA. Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitation. *Free Radical Biol & Med* 2000; 1745-1750.
15. Huang GS, Wang ZP, Wang SC, Sun TI, Chu R, Mao SJ. Intracellular generation of MDA-LYS epitope in foam cells. *Life Sci* 1999; 65 (3): 285-296.
16. Chau LY. Iron and arteriosclerosis. Proceedings of the National Science Council, China. *Life Sci* 2000; 151-155.
17. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344: 793-798.
18. Sobal G, Menzel J, Sinzinger H. Why is glycated LDL more sensitive to oxidation than native LDL? A comparative study. *Prostaglandins Leukotrienes & Essential Fatty Acids* 2000; 63 (4): 177-186.
19. Sakairi K, Matsunaga T, Nakajima T et al. Expression of reactive oxygen-species related enzymes in endothelial cells stimulated with glycated lipoproteins. *Jap J Clin Pathol* 2000; 48 (4): 342-347.
20. Spiteller G. Are changes of the cell membrane structure causally involved in the aging process? *Ann New York Acad Sci* 2002; 959: 30-44.
21. Weinberg RB, VanderWerken BS, Anderson RA, Stegner JE, Thomas MJ. Pro-oxidant effect of vitamin E in cigarette smokers consuming a high polyunsaturated fat diet. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology* 2001; 21 (6): 1029-1033.
22. Hennig B, Toborek M, McClain CJ. High-energy diets, fatty acids and endothelial cell function: implications for atherosclerosis. *J Am Coll Nutr* 2001; 20 (2 Suppl): 97-105.
23. Aguilera CM, Ramirez-Tortosa MC, Mesa MD, Gil A. Protective effect of monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on the development of cardiovascular disease. *Nutr Hosp* 2001; 16 (3): 78-91.
24. Aho K, Seuri M, Leikola J, Alftan G, Vaarala O, Palosuo T. Serum antibodies to oxidised low-density lipoprotein. *Lancet* 1994; 344: 199-200.
25. Esterbauer H, Schmidt R, Hayn M. Relationships among Oxidation of Low-Density Lipoprotein, Antioxidant Protection and Atherosclerosis. In: Sies H. eds., *Antioxidants in Disease. Mechanisms and Therapy. Advances in Pharmacology*. New York: Academic Press, 1997, vol. 38, 425-447.
26. Hoff HF, O'Neil JA. Oxidation of LDL: Role in Atherogenesis. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 1032-1038.
27. Ryan M, Owens D, Killbride B, Collins P, Johnson A. Antibodies to oxidized lipoproteins and their relationship to myocardial infarction. *Q J Med* 1998; 91: 411-415.
28. Wu R, Huang YH, Elinder LS, Fostegard J. Lysophosphatidylcholine is involved in the antigenicity of oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18 (4): 626-630.
29. Steinerova A, Racek J, Stozicky F, Zima T, Fialova L, Lapin A. Antibodies against oxidized LDL—theory and clinical use. *Physiol Res* 2001; 50 (2): 131-141.
30. Swets BP, Brouwer DA, Tervaert JW. Patients with systemic vasculitis have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL. *Clin & Exp Immunol* 2001; 124 (1): 163-167.
31. Jialal I, Devaraj S, Kaul N. The effect of alpha-tocopherol on monocyte proatherogenic activity. *J Nutr* 2001; 131 (2): 389S-394S.
32. Iuliano L, Micheletta F, Maranghi M, Frati G, Diczfalusy U, Violi F. Bioavailability of vitamin E as function of food intake in healthy subjects: effects on plasma peroxide-scavenging activity and cholesterol-oxidation products. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology* 2001; 21 (10): E 34-37.
33. Neunteufl T, Priglinger U, Heher S et al. Effects of vitamin E on chronic and acute endothelial dysfunction in smokers. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (2): 277-283.
34. May JM. How does ascorbic acid prevent endothelial dysfunction? *Free Radical Biology & Medicine* 2000; 28 (9): 1421-1429.
35. Inouye M, Mio T, Sumino K. Niltadipine protects low-density lipoprotein cholesterol from in vivo oxidation in hypertensive patients with risk factors for atherosclerosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56 (1): 35-41.
36. Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M et al. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (5): 1062-1076.
37. Parthasarathy S, Santanam N, Ramachandran S, Meilhan O. Potential role of oxidized lipids and lipoproteins in antioxidant defense. *Free Radical Research* 2000; 33 (3): 197-215.
38. Wang XL, Rainwater DL, VandeBerg JF, Mitchell BD, Mahaney MC. Genetic contributions to plasma total antioxidant activity. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology* 2001; 21 (7): 1190-1195.
39. Ishikawa K, Maruyama Y. Heme oxygenase as an intrinsic defense system in vascular wall: implication against atherogenesis. *J Atherosclerosis & Thrombosis* 2001; 8 (3): 63-70.
40. Azizova OA, Piryazev AP, Sherstnev MP, Drinitsina SV, Lopukhin YM. Chemiluminescence assay of the antioxidant state in patients with atherosclerosis. *Bull Exp Biol & Med* 2001; 131 (5): 444-445.
41. Matsuoka H. Endothelial dysfunction associated with oxidative stress in human. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2001; 54 Suppl 2: S 65-72.

NOUTĂȚI

DOZELE MICI DE ISOSORBIT MONONITRAT (ISMN) ATENUEAZĂ CREȘTEREA POSTPRANDIALĂ A PRESIUNII PORTALE LA PACIENȚII CIROTICI

Hiperemia postprandială se însoțește de creșterea semnificativă a presiunii portale postprandiale la pacienții cirofici, ce poate contribui la dilatarea progresivă și ruptura varicelor gastroesofagiene. În ciroza hepatică, producerea hepatică deficientă de oxid nitric poate atenua răspunsul vasodilatator hepatic normal la accelerarea fluxului sangvin, crescând consecutiv presiunea portală postprandială. S-a urmărit efectul administrării pe cale orală de doze mici de ISMN asupra presiunii portale postprandiale. Studiul a inclus 23 pacienți cirofici cu hipertensiune portală, 8 dintre ei aflați sub tratament cu Propranolol, cărora li s-a administrat – randomizat – ISMN 10 mg pe cale orală (n = 11) versus placebo (n = 11) și apoi la 15 minute un prânz lichid standard. S-au măsurat gradientul de presiune venoasă hepatică (HVPg), tensiunea arterială medie și fluxul sangvin hepatic în condiții bazale, la 15, 30 și 45 minute după administrarea prânzului. Administrarea ISMN a atenuat semnificativ creșterea postprandială a presiunii portale în comparație cu placebo (creșterea HVPg: $2,4 \pm 1,4$ mm Hg vs. $5,2 \pm 2,1$ mm Hg). Creșterea procentuală a fluxului sangvin hepatic a fost similară în ambele grupuri. Tensiunea arterială medie a înregistrat o ușoară scădere în cazul administrării ISMN ($-7,5 \pm 5\%$, $p < 0,1$ vs. valoarea bazală). Aceste efecte au fost, de asemenea, observate în cazul pacienților tratați cronic cu Propranolol. În concluzie, suplimentarea oxidului nitric hepatic cu doze mici de ISMN reduce eficient creșterea postprandială a presiunii portale la pacienții cirofici, cu efect minim asupra tensiunii arteriale. Aceași situație s-a observat la pacienții ce primesc Propranolol. Aceste rezultate susțin utilizarea ISMN în tratamentul hipertensiunii portale (Bellis L, Berzigotti A, Abraldes JG, Moitinho E, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Rodes J. Low doses of isosorbide mononitrate attenuate the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37 (2): 378-384).

Gabriela Balan

CARDIOMIOPATIA PERIPARTUM

Ileana Antohe

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
Disciplina de Nursing

PERIPARTUM CARDYOMYOPATHY (Abstract): Peripartum cardiomyopathy (CMP) represents an intriguing and incompletely characterised cause of heart failure arising in women without previously known heart disease during last trimester of pregnancy or first 20 weeks after birth. Fundamental clinical and basic research is lacking regarding this rare but potentially devastating disorder. The article reviews present accepted definition of CMP, epidemiological data, possible etiologic factors and pathogenic mechanisms proposed in CMP. It describes identified risk factors for CMP, clinical symptoms and signs, diagnostic assessment and treatment. Prognosis, follow up criteria and education for patients with previous CMP concerning subsequent pregnancies are also described. **Key words:** PERIPARTUM CARDYOMYOPATHY, RISK FACTORS, PROGNOSIS, FOLLOW UP, TREATMENT

Cardiomiopatia peripartum (CMP) reprezintă o afecțiune a cărei etiopatogenie este incomplet cunoscută în prezent. CMP poate complica evoluția unui număr relativ mic de sarcini, având un prognostic rezervat în aproximativ jumătate din cazuri, datorită insuficienței cardiace severe, potențial letale.

CMP, descrisă până în 1990 sub numele de cardiomiopatie postpartum (1), reprezintă o cardiomiopatie dilatativă (CMD) care nu poate fi deosebită clinic de cardiomiopatia dilatativă idiopatică (CMDI), survenind în ultimul trimestru de sarcină sau în primele 5 luni după naștere.

DEFINIȚII

În 1991 școala de cardiologie de la Mayo Clinic definea CMP prin consensul experților (1) drept CMD întrucât următoarele criterii diagnostice: apariția tabloului clinic de insuficiență cardiacă în ultimele săptămâni de sarcină sau în primele 20 de săptămâni de la naștere, la o femeie fără afectare cardiacă organică evidentă în cur-

sul sarcinii, travaliului sau nașterii și fără nici o altă cauză decelabilă de insuficiență cardiacă.

În aprilie 1997 NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute) și NIH (National Institute of Health – Office for Rare Diseases) oferă o nouă definiție a CMP (2). Clinic CMP este caracterizată drept insuficiența cardiacă survenită în ultima lună de sarcină sau primele 5 luni după naștere, fără nici o cauză identificabilă. Un criteriu suplimentar de diagnostic îl reprezintă disfuncția sistolică a VS demonstrată ecocardiografic și definită ca: FE < 45% și/sau FS < 30% (M-mod) și DTD_{VS} > 2,7cm/m². Această definiție este acceptată și utilizată în prezent în toată literatura de specialitate cardiacă și obstetricală.

DATE EPIDEMIOLOGICE

CMP este o afecțiune rară la pacientele de rasă albă și afroamericană din SUA (1,3), fiind mai frecventă la femeile africane de culoare din Zair (1), nordul Nigeriei (4), Senegal (5) și Haiti (6). Incidența bolii

variază între 1/3000- 1/4000 nașteri în SUA (6,7) până la 10/4000 nașteri în Haiti (6), 10/1000 nașteri în Nigeria (1,4) și 30/1200 nașteri în Senegal (5).

FACTORI PREDISPOZANȚI (DE RISC)

Deși etiologia bolii este neelucidată, printre factorii de risc (predispozanți) corelați cu apariția mai frecventă a CMP sunt citați în literatură: toxemia gravidică, deficiențele nutriționale materne (1), HTA esențială preexistentă sarcinii (3), sarcina gemelară, multiparitatea și alăptarea (1,8,9,10)

ETIOLOGIE

În determinismul CMP au fost propuși o serie de agenți infecțioși, fără ca etiologia virală a bolii să poată fi afirmată cu certitudine în prezent. Există autori care susțin, pe baza biopsiei miocardice, prezența leziunilor de tip miocardită la pacientele cu CMP (11). Studiul citat susține implicarea etiologică a virusului Coxsackie B2 în producerea CMP, evidențiind titruri crescute de anticorpi specifici la parte din pacientele investigate. Cercetări recente (4) sugerează rolul etiologic al Chlamydiei pneumoniae în CMP, dovedind prezența unor titruri plasmatice semnificative de anticorpi specifici anti-C. pneumoniae de tip IgA și IgG, în special în cazurile cu evoluție clinică severă.

Există și opinii conform cărora CMP ar reprezenta de fapt CMDI asimptomatice, nediate, preexistente gravidității, pe care condițiile hemodinamice specifice ultimului trimestru de sarcină le demască (1).

PATOGENIE

Mecanismul deteriorării funcției sistolice miocardice în cursul CMP nu este cunoscut, fiind emise o serie de ipoteze patogenice. În cursul sarcinii normale, debitul cardiac crește substanțial, concomitent cu reducerea rezistenței vasculare perife-

rice, existând o creștere a FE cu 5-10 %. Totodată se produce o remodelare cardiacă reversibilă, cauzată de suprasolicitarea de volum. La pacientele care dezvoltă CMP această remodelare are ca rezultat dilatarea treptată a tuturor cavităților cardiace și apariția insuficienței cardiace (1,7,12).

Alte mecanisme patogenice propuse pentru a explica apariția CMP sunt reprezentate de vulnerabilitatea crescută a miocardului suprasolicitat prin volum în cursul sarcinii față de infecțiile cu virusuri potențial cardiotrope sau de reactivarea în cursul gravidității a unui virus dormant cu tropism cardiac (1).

Se discută și implicarea unor mecanisme patogenice autoimune sau imunologice, amorsate prin sensibilizarea maternă față de țesuturile fetale. Rezultatul ar fi reprezentat de apariția unor autoanticorpi sau anticorpi blocați, responsabili de inițierea procesului miocardic autoimun sau de scăderea apărării imune materne față de agresiunile străine (1).

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic al CMP este identic cu cel al pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă sistolică (13). Debutul este adesea brutal, prin dispnee paroxistică nocturnă, dispnee de efort, tuse iritativă sau ortopnee. În 70 % din cazuri sunt prezente toate cele patru simptome menționate și la 50 % din paciente există dureri toracice, fără caracter anginos(1). Examenul fizic evidențiază semnele insuficienței cardiace congestive (stângi sau globale) și cardiomegalia (1).

EXPLORĂRI

Electrocardiograma este anormală în majoritatea cazurilor de CMP (1). Examenul radiologic toracic atestă cardiomegalia și eventual staza pulmonară (1).

Examenul ecocardiografic transtoracic sau transesofagian în M-mod și 2D este indispensabil pentru afirmarea diagnosti-

cului (1,2,14), aprecierea severității (5,12) și prognosticului bolii (15), precum și pentru decelarea eventualelor complicații (16).

Conform definiției NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute - 2) pentru diagnosticul CMP este necesară demonstrarea ecocardiografică a disfuncției sistolice a VS, caracterizată ca: $FE < 45\%$ și/sau $FS < 30\%$ (M-mod) și $DTD_{VS} > 2,7\text{cm/m}^2$.

Evaluarea severității disfuncției sistolice a VS permite estimarea severității cazului de CMP (7), iar aprecierea rezervei miocardice contractile prin ecocardiografie de stres cu dobutamină oferă informații asupra prognosticului și riscului de recurență a CMP aparent vindecate în cazul unei sarcini ulterioare (15).

Ecocardiografia transtoracică bidimensională și transesofagiană permite și decelarea eventualelor complicații (7), identificând în unele cazuri de CMP prezența trombilor intracardiaci, în curs de constituire, cu localizare frecvent biventriculară (16), sursă potențială de tromboembolii sistemice sau pulmonare (1,7,14).

DIAGNOSTICUL POZITIV AL CMP

Diagnosticul pozitiv este afirmat în prezența criteriilor clinice și ecocardiografice recomandate de NHLBI (2), menționate anterior.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL CMP

Diagnosticul diferențial al CMP include alte cauze de insuficiență cardiacă congestivă cu debut aparent în cursul sarcinii, în principal CMD idiopatice sau miocarditele preexistente sarcinii, pe care condițiile hemodinamice specifice gravidității le pot decompensa (1,7).

Un alt diagnostic diferențial posibil este cel de tromboembolism pulmonar (14), cu atât mai dificil cu cât cele două situații clinice pot coexista (16). Datorită asocierii dintre disfuncția sistolică a VS și statusul

protrombotic din sarcină, pacientele cu CMP au risc crescut pentru evenimente trombotice și complicații tromboembolice (7).

TRATAMENT

Terapia CMP nu diferă de tratamentul celorlalte forme de insuficiență cardiacă, fiind recomandate simptomatice: repausul, dieta hiposodată (1,7), digoxinul (1,7,17), diureticele (pentru reducerea stazei pulmonare și hipervolemiei - 7,17) și vasodilatatoarele (pentru ameliorarea disfuncției VS - 7,17). Datorită efectelor adverse potențiale ale inhibitorilor ACE în cursul sarcinii, vasodilatatorul de elecție înainte de naștere rămâne hidralazina (7). Postpartum, inhibitorii ACE pot fi utilizați (7,17).

Asocierea dintre disfuncția sistolică a VS și statusul protrombotic din sarcină pre-dispune pacientele cu CMP la complicații tromboembolice, tratamentul anticoagulant fiind uneori necesar. Pe durata sarcinii se recomandă heparinoterapia (7,16). Dicumarinicele sunt utilizate postpartum (7).

Formele severe de CMP necesită susținere hemodinamică prin balon de contrapulsatie aortică și asistență mecanică cardiacă, până la efectuarea transplantului cardiac (1,7).

În decursul timpului au fost propuse în CMP o serie de terapii cu rol patogenetic și beneficiu incert. Valoarea corticoterapiei la pacientele cu CMP și modificări histologice de miocardită nu a fost demonstrată până în prezent (1,11). Terapia imunosupresoare a fost încercată într-un număr redus de cazuri (13), cu eficacitate nedovedită. Alți autori (18) raportează pe o serie mică de cazuri efecte benefice pe termen lung la pacientele cu CMP tratate cu imunoglobuline i.v. (2 g/kg) față de cele cu terapie simptomatică, convențională.

EVOLUȚIE, COMPLICAȚII ȘI PROGNOSTIC

Prognosticul pacientelor cu CMP este

foarte variabil. Uneori starea clinică și parametrii ecocardiografici se ameliorează rapid, normalizându-se, încât severitatea clinică inițială și gradul disfuncției sistolice a VS la debut nu reprezintă obligatoriu factori predictori peiorativi pe termen lung. Există situații cu agravare clinică rapidă, fără răspuns la tratamentul medical, transplantul cardiac fiind singura resursă terapeutică. Mortalitatea în CMP este estimată în prezent la 10 % cazuri (7). A treia eventualitate evolutivă este reprezentată de persistența îndelungată a disfuncției VS după naștere, normalizarea rămânând însă posibilă în decurs de câțiva ani (7,17,19).

În cazul pacientelor cu CMP dezvoltată la prima sarcină este posibilă atât evoluția favorabilă după naștere, survenind la 50 - 70 % din cazurile corect tratate simptomatice (1,7,19), cât și cea grevată de complicații materne și obstetricale (20). Unii autori (20) raportează nașteri normale la 42 % cazuri, complicații materne cardiace în cursul travaliului în 35,5 %, deces matern în 7,7 % cazuri și complicații obstetricale la 22,2 % dintre paciente. Nașterea prematură a survenit la 7,7 % dintre bolnave, cu deces neonatal în 7,7 % din cazuri.

Alți autori (6) raportează procente duble (14 %) pentru mortalitatea maternă în CMP și o frecvență mare (24 %) a complicațiilor severe, reprezentate de: tromboembolism pulmonar acut (3,4 %), hemiplegie prin accident carotidian embolic (3,4 %) sau agravarea insuficienței cardiace (din clasa a II- a în clasa a IV- a NYHA în 17,24 % cazuri).

Comparativ cu alte etiologii de CMD, o serie de studii (20, 21) demonstrează o mai bună supraviețuire pe termen lung la femeile cu CMP (94 % la 5 ani - 21), prognosticul favorabil fiind independent de vârstă.

RISCU DE RECURENȚĂ AL CMP LA SARCINILE URMĂTOARE

Elkayam et al. (12) au studiat 44 de

paciente cu CMP la care au survenit ulterior alte 60 de nașteri. Toate pacientele au dezvoltat disfuncție sistolică a VS la sarcinile următoare. Aceasta a fost cu atât mai importantă cu cât gradul afectării VS a fost mai sever la debutul noii gravidități. O cincime din pacientele cu CMP la care funcția VS se normalizase anterior au dezvoltat insuficiență cardiacă. Dintre pacientele cu CMP și disfuncție sistolică restantă, 50 % au dezvoltat agravarea acesteia. Decesele au survenit numai la pacientele cu CMP și disfuncție persistentă a VS. Acest grup de paciente a prezentat și cea mai ridicată incidență a nașterilor premature.

Nu se cunoaște motivul deteriorării subsecvente a funcției VS la pacientele cu CMP cu ocazia sarcinilor următoare (7,12). În cursul sarcinii normale, debitul cardiac crește substanțial, concomitent cu reducerea rezistenței vasculare periferice, existând o creștere a FE cu 5-10 %. Totodată se produce o remodelare cardiacă reversibilă, cauzată de suprasolicitarea de volum, având ca rezultat dilatarea treptată a tuturor cavităților cardiace. Este posibil ca stressul fiziologic reprezentat de sarcină să demaște de fapt o disfuncție sistolică anterior inaparentă la pacientele care dezvoltă CMP (1,7). Ecocardiografia de stres cu dobutamină (15) demonstrează la pacientele cu CMP și funcție VS normală în repaus apariția disfuncției VS la dobutamină. Evaluarea rezervei miocardice contractile prin ecocardiografia de stres cu dobutamină permite aprecierea riscului de recurență a CMP simptomatice la sarcinile următoare (7,12,15).

URMĂRIRE

Pacientele cu CMP trebuie dispensariate prin evaluare clinică și ecocardiografică la interval de 6 luni, pentru aprecierea gradului de disfuncție sistolică restantă a VS (7,12,20). Recuperarea precoce a funcției sistolice nu constituie un criteriu de excludere a recurenței bolii la o urmă-

toare sarcină. Persistența disfuncției sistolice la 6 și 12 luni de la debutul CMP constituie un criteriu de ireversibilitate a bolii și o contraindicație absolută pentru o sarcină ulterioară (2,7,13,17). Nu se poate însă prezice exact gradul deteriorării funcției VS la următoarea sarcină (13).

În situațiile în care survine o nouă graviditate, se impune monitorizarea clinică și ecocardiografică, pentru a decide la timp întreruperea sarcinii ce periclitează prog-

nosticul matern (2,7,13). Găsirea unei metode neinvazive de rutină, puțin laborioase și fidele pentru corecta apreciere a rezervei contractile miocardice ar permite o mai bună stratificare a riscului la paciențele cu CMP (2,7,17).

Bolnavele cu disfuncție sistolică persistentă prezintă un risc inacceptabil de deces și complicații severe la o nouă sarcină, trebuind avertizate și educate în acest sens (1,2,7).

BIBLIOGRAFIE

1. Rodeheffer RJ, Gersh BJ, Phil D et al. Myocarditis, dilated cardiomyopathy and specific myocardial disease. In: Giuliani ER editor. *Cardiology: Fundamentals and Practice*. St. Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Philadelphia, Sydney, Toronto: Mosby Year Book, 1991; 1838-2120.
2. Pearson CD, Veille JC, Rahimtoola S et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Disease (National Institute of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000; 283 (9): 1183-1188.
3. Ford RF, Barton JR, O'Brien JM et al. Demographics, management and outcome of peripartum cardiomyopathy in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (5): 1036-1038.
4. Cenac A, Djibo A, Chaigneau C et al. Are anti-Chlamydia pneumoniae antibodies prognosis indicators for peripartum cardiomyopathy? *J Cardiovasc Risk* 2003; 10 (3): 195-199.
5. Cloatre G, Gueye PM, Niang B et al. Etiopathogenic, ultrasonographic and prognostic features of postpartum cardiomyopathy. *Med Trop* 1996; 56 (4): 376-380.
6. Fett JD, Carraway RD, Dowell DL et al. Peripartum cardiomyopathy in the Hospital Albert Schweitzer District of Haiti. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (5): 1005-1010.
7. Reimold SC, Grame-Cook FM. Peripartum Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001; 344 (21): 1629-1630.
8. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton G et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; 44: 1053-1061.
9. Burch GE. Heart Disease and pregnancy. *Am Heart J* 1977; 93: 104-116.
10. Murty VR, Nirmala N, Jayalakshmi S. Peripartum cardiomyopathy. *J Ind Med Assoc* 1980; 74: 175-177.
11. Melvin KR, Richardson PJ, Olsen EGJ et al. Peripartum cardiomyopathy due to myocarditis. *N Engl J Med* 1982; 307 (4): 731-734.
12. Elkayam U, Tummala PP, Rao K et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001; 344 (21): 1567-1571.
13. Mehta NJ, Mehta RN, Khan IA. Peripartum cardiomyopathy: clinical and therapeutic aspects. *Angiol* 2001; 52 (11): 759-762.
14. Chan L, Hill D. ED echocardiography for peripartum cardiomyopathy. *Am J Emerg Med* 1999; 17 (6): 578-580.
15. Lampert MB, Weinert L, Hibbard J et al. Contractile reserve in patients with peripartum cardiomyopathy and recovered left ventricular function. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 189-195.
16. Nishi I, Ishimitsu T, Ishizu T et al. Peripartum cardiomyopathy and biventricular thrombi. *Circ J* 2002; 66 (9): 863-865.
17. Veille JC, Zaccaro D. Peripartum cardiomyopathy: summary of an international survey on peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (2): 315-319.

18. Bozkurt B, Villaneuva FS, Holubkov R et al. Intravenous immune globulin in therapy of peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34 (1): 177-180.
19. Ruiz-Bailen M, Lopez-Martinez A, Ramos-Cuadra JA et al. Peripartum cardiomyopathy: a case series. *Intensive Care Med* 2001; 27 (1): 306-309.
20. Avila WS, deCarvalho ME, Tschaen CK et al. Pregnancy and peripartum cardiomyopathy. A comparative and prospective study. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79 (5): 484-493.
21. Felker GM, Thompson RE, Hare JM et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1077-1084.

NOUȚĂȚI

UTILIZAREA DICLOFENACULUI POATE REDUCE INCIDENȚA PANCREATITEI ACUTE DUPĂ COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETROGRADĂ ENDOSCOPICĂ

Pancreatita acută post-ERCP este o afecțiune care prezintă premize ideale pentru profilaxia și influențarea precoce a evoluției bolii, avându-se în vedere faptul că factorul declanșator este relativ bine definit și că afecțiunea apare în cursul spitalizării. Un studiu, randomizat, dublu-orb, a urmărit efectul administrării Diclofenacului pe cale rectală asupra incidenței pancreatitei post-ERCP. Au fost evaluați pacienți la care s-a efectuat ERCP sau manometrie oddiană. Imediat după endoscopie pacienților li s-a administrat un supozitor conținând 100 mg Diclofenac sau placebo, urmată de determinarea amilazemiei și de evaluare clinică. Din cei 220 pacienți studiați, 110 au primit Diclofenac intrarectal. 24 bolnavi au dezvoltat pancreatită acută (11%), 7 dintre aceștia primind anterior Diclofenac, iar 17 placebo ($p < 0,05$). Acest studiu a arătat că administrarea Diclofenacului pe cale rectală imediat după ERCP poate reduce incidența pancreatitei acute. (Murray BR, Carter CIS, Evans C, O'Suilleabhain M. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterol* 2003; 124-127).

Gabriela Balan

IMPORTANȚA VITAMINEI D ÎN STAREA DE SĂNĂTATE OSOASĂ

Osteoporoza, afecțiune caracterizată prin fragilitate osoasă avansată, a devenit din ce în ce mai frecventă odată cu îmbătrânirea populației în S.U.A. O terapie adecvată cu vitamina D în combinație cu calciu reprezintă cheia prevenirii și tratării osteoporozei. Schimbările în metabolismul vitaminei D și al calciului ce survin odată cu vârsta cresc riscul hipovitaminozei și hiperparatiroidismului secundar. Deși studiile pe termen lung sugerează un anumit rol al vitaminei D în modularea pierderii osoase la femeile pre- și postmenopauzale, totuși studiile despre suplimentarea administrării de vitamina D și calciu nu au confirmat un efect semnificativ al acestora la femeile cu menopauză timpurie. Există un beneficiu terapeutic clar însă pentru femeile postmenopauzale de vârste mai înaintate. S-a demonstrat că administrarea vitaminei D (500-800 U.I. zilnic) suplimentată sau nu cu preparate de calciu poate crește densitatea osoasă (bone mineral density-BMD) la femeile cu media de vârstă de 63 de ani. La femeile cu vârsta mai mare de 65 de ani există un beneficiu terapeutic mult mai mare, cu doze zilnice de vitamina D de 800-900 U.I. asociate cu 1200-1300 mg. calciu. La această categorie de vârstă s-a constatat cu această schemă terapeutică o creștere a densității osoase, o scădere a turnoverului osos și o diminuare a fracturilor nonvertebrale. Există destule date științifice la dispoziție care susțin un beneficiu terapeutic datorat administrării singulare de vitamina D, fără calciu, în prevenirea fracturilor osteoporotice la femeile postmenopauzale (Malabanan AO, Holick MF. *J Womens Health* 2003; 12 (2): 151-156).

Grafiela Popa

PROTEINOZA ALVEOLARĂ PULMONARĂ

Alina Floarea-Strat¹, Adriana Stanciu², Mihai Crețeanu²

Spitalul Clinic de Boli Infecțioase "Sf. Parascheva" Iași

¹ Laboratorul de Anatomie Patologică

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

² Disciplina de Histologie

PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS (Abstract): It is a disease of obscure cause that is characterized by the accumulation of a granular material that contains abundant lipid within the alveoli of lung. Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) has been divided into a congenital and an adult form. The acquired form has been subdivided into a idiopathic form and a secondary form associated with a known disorder or exposure as silica, aluminium, titanium. Dyspnea and cough are the most common presenting symptoms. Chest pain, hemoptysis, fever and weight loss are variably reported. Pathogenesis remains unknown, but evidence points to a dysfunction of alveolar macrophages. Mice genetically deficient in granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) show an alveolar proteinosis. A neutralizing antibody against GM-CSF was found in bronchoalveolar lavage fluid and serum of patients with idiopathic PAP. Currently, no specific therapy exists for pulmonary alveolar proteinosis, and sequential whole lung lavage is standard treatment. **Key words:** PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS, GRANULOCYTE MACROPHAGE-COLONY STIMULATING FACTOR, SURFACTANT

Proteinoza alveolară pulmonară (PAP) este o afecțiune în care se constată acumularea unui material lipido-proteic acelar, fin granular, la nivelul alveolelor pulmonare.

Această leziune a fost pentru prima dată descrisă în anul 1958 de către Rosen, de atunci fiind raportată în literatura de specialitate peste 500 de cazuri.

În prezent se descriu două forme ale proteinozei alveolare pulmonare: o formă congenitală și una adultă. Aceasta din urmă este la rândul ei subdivizată într-o variantă primară (idiopatică) și o variantă secundară (care este asociată cu alte afecțiuni cunoscute sau cu expunerile la diverse materiale) (1).

EPIDEMIOLOGIE

Proteinoza alveolară pulmonară este întâlnită (conform studiilor clinice) la per-

soane cu vârsta cuprinsă între 6 și 73 ani (mai frecvent în intervalul 20-50 ani), incidența bolii fiind de 3,7/10⁶/an. Ea afectează mai ales sexul masculin, raportul între sexe fiind B : F-2,7 : 1 (1).

Proteinoza alveolară pulmonară secundară este asociată cu o serie de stări patologice precum tumorile maligne hematolinfopetice (mai frecvent întâlnit fiind limfomul cu celule T) sau hipogamaglobulinemia și infecția cu virusul imunodeficienței umane. Aceasta apare și după expuneri la diverse materiale precum NO₂, siliciu, aluminiu, kaolin, oxigen 100%, talc, cadmiu, titan etc. (2,3,4). Mai mult, s-a constatat faptul că și infecțiile cu *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, citomegalovirus sau anaerobi pot fi însoțite de leziuni de proteinoză alveolară pulmonară (5,6,7). Acestea pot fi ocazional observate ca prece-

dând apariția proteinozei alveolare pulmonare sau ca patologie ce complică această afecțiune. Unii autori au menționat posibilitatea apariției leziunilor de PAP și la pacienții cu amiloidoză sau cu transplant renal.

PATOGENIE

Deși patogenia proteinozei alveolare pulmonare rămâne încă necunoscută, cei mai mulți cercetători sunt de acord cu faptul că în această afecțiune există o scădere a clearance-ului surfactantului de la nivelul alveolelor pulmonare de către macrofagele pulmonare.

Surfactantul pulmonar este un material care din punct de vedere biochimic conține un amestec de fosfolipide și proteine. El este secretat de către pneumocitele de tip II, funcția acestuia fiind de a reduce tensiunea superficială la nivelul alveolelor pulmonare. În procesul de îndepărtare a surfactantului din spațiul alveolar intervin și macrofagele pulmonare. Studiile inițiale privind activitatea macrofagelor pulmonare în PAP au scos în evidență un posibil deficit al acestor celule în ceea ce privește migrarea și procesul de fagocitoză (deficit în formarea fagolizozomilor) care ar explica acumularea surfactantului la nivelul alveolelor pulmonare.

Continuarea cercetărilor au adus noi teorii în domeniu. O astfel de teorie susține intervenția în patogenia PAP a unui deficit relativ în factorul de stimulare al coloniilor granulocitare și monocitare (GM-CSF) (8). Acest fapt a fost observat în urma experiențelor de laborator asupra unor linii de șoareci alterați genetic care erau homozi-goți pentru gena care codifică GM-CSF-ul. La aceste animale s-a observat existența unor leziuni pulmonare, care din punct de vedere morfologic amintesc de PAP prezentă la om, mai mult, materialul intra-alveolar având și o compoziție biochimică similară cu cel uman. În favoarea acestei

teorii stă și faptul că practicarea transplanelui de măduvă sau administrarea prin aerosoli de GM-CSF determină reversibilitatea leziunilor pulmonare la aceste linii de șoareci (9).

Studiile preliminare, la om, au arătat însă că monocitele și macrofagele sunt capabile să producă și să răspundă la GM-CSF. În urma administrării de GM-CSF pacienților cu PAP nu răspund în mod spectaculos, observându-se o oarecare îmbunătățire a simptomelor doar după administrarea unor doze mari de substanță. Un număr mic de rapoarte din literatură au indicat existența unui procent redus de pacienți care în urma tratamentelor cu GM-CSF au prezentat o regresie importantă a leziunilor pulmonare. Ca urmare, se crede astăzi (în ciuda cercetărilor pe rozătoare) că deficitul relativ de GM-CSF nu reprezintă cauza directă care determină apariția proteinozei alveolare pulmonare, dar oricum rezultatele studiilor privind rolul GM-CSF-ului trebuie în continuare confirmate iar mecanismul să fie clarificat (10,11).

Alte cercetări de dată mai recentă indică faptul că PAP ar putea fi o boală autoimună. Kitamura et al. raportau într-un studiu existența unui anticorp neutralizant de tip Ig G împotriva GM-CSF, care a fost dozat în ser și în lichidul de lavaj bronhiolo-alveolar la pacienții cu PAP idiopatic, dar care nu a fost prezent la pacienții cu PAP secundară sau la persoanele cu alte boli pulmonare asociate. Aceste observații au fost făcute pe pacienți ce nu au primit anterior tratament cu GM-CSF. Până în prezent nu este clar ce factor(i) poate induce apariția anticorpilor anti GM-CSF sau dacă titrul acestora se corelează cu evoluția bolii (12).

Problema patogeniei proteinozei alveolare rămâne încă deschisă, studiile de viitor urmând să clarifice și alte teorii precum posibila intervenție a pneumocitelor de tip II sau a interleukinei-4 (IL-4) în patogenia

PAP (13). De clarificat rămân și posibilele implicații ale mutațiilor genetice ale lanțului comun al GM-CSF/RIL-3/RIL-5 (receptorul pentru interleukina 3 și 5) sau ale genei care codifică SP-B observate la animalele de laborator (14).

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI DE LABORATOR

Manifestările clinice sunt variabile și nespecifice, fapt care explică și frecvențele erori de diagnostic care se pot întinde pe perioade lungi de luni sau chiar ani de zile. Mai mult, peste 30 % dintre pacienți pot fi asimptomatici. Cele mai frecvente manifestări clinice care determină adresarea la medic sunt tusea și dispneea progresivă. La pacienții cu PAP s-au mai descris, variabil, și o serie de alte manifestări clinice cum ar fi: durerile toracice, hemoptizia, febra prelungită, scăderea în greutate, astenia. La copii și sugari intensitatea acestor manifestări este mai mare, fapt care explică și mortalitatea mai ridicată în cadrul acestei grupe de pacienți. Totuși, un lucru rămâne de menționat, anume faptul că se constată cel mai adesea o discrepanță între intensitatea mai redusă a manifestărilor clinice în raport cu gravitatea leziunilor observate pe radiografia pulmonară (15).

Examenul radiologic pulmonar în proteinoza alveolară pulmonară relevă o paletă mare de modificări. Tipic, se constată prezența unor zone de condensare pulmonară cu o dispoziție simetrică care sunt localizate perihilar și care se extind spre periferie (spre partea inferioară în mod special), fără să afecteze unghiurile costofrenice, această distribuție amintind de aspectul clasic de "fluture". Au mai fost descrise și alte leziuni pulmonare în PAP, precum: leziuni nodulare solitare, infiltrațiile interstițiale, infiltrațiile interstițiale și alveolare (aspect mixt) sau mai rar leziuni de pneumotorax (16). Lipsa cardiomegaliei, a adenopatiei și a lichidului în cavitatea pleurală sunt ele-

mente importate de diagnostic diferențial cu alte afecțiuni care au expresie pe radiografia pulmonară. Tomografia computerizată (CT) este un examen care ajută în mod suplimentar la definirea cu o precizie mai mare a distribuției, gradului de extindere și natura infiltratelor pulmonare (17).

Capacitatea vitală forțată și capacitatea pulmonară totală sunt în cele mai multe cazuri mediu reduse. Pacienții sunt hipoxici, au o valoare mare a gradientului de oxigen alveolo-arterial și prezintă alcaloză respiratorie (18).

În evaluarea completă a pacienților cu proteinoză alveolară pulmonară, alături de aceste examene primare sunt necesare și o serie de teste serologice, examenul sputei și al lichidului de lavaj bronhiolo-alveolar (BAL), precum și examinarea anatomo-patologică a țesutului pulmonar.

Examenul serologic evidențiază niveluri mari ale LDH (lactat dehidrogenaza), a proteinelor mucin-like secretate de către pneumocitele II sau a proteinei-A a surfactantului pulmonar (SP-A). Nivelul acesteia din urmă este mai mare și în spută, dar determinarea acesteia la acest nivel poate fi îngreunată de faptul că nu toți pacienții cu PAP expectorează. În plus, se constată un nivel ridicat în serul bolnavilor și a proteinei-D a surfactantului pulmonar (SP-D), între nivelul acestei proteine și severitatea bolii fiind un raport direct (18,19,20).

Examenul lichidului de lavaj bronhiolo-alveolar (BAL) indică niveluri crescute ale LDH și ale SP-A similare cu cele din ser ca și ale proteinei-B a surfactantului pulmonar (SP-B). Acesta mai evidențiază niveluri mari ale lipidelor (colesterolului) precum și rapoarte ale SP-A/fosfolipide și SP-B/fosfolipide crescute, în timp ce raportul SP-A/SP-B este normal. În plus, proteina C asociată surfactantului pulmonar și proteina D a acestuia (SP-D) sunt de asemenea crescute în BAL, dar într-o proporție mai mică decât celelalte proteine (21,22,23,24).

Examenul citologic al BAL relevă o creștere a numărului de limfocite T_4 și T_8 , iar în mod inconstant și o ușoară creștere a raportului limfocitelor TCD_4/TCD_8 .

Cu toate acestea, examenul de certitudine este cel anatomo-patologic al fragmentelor de țesut pulmonar recoltate fie în mod clasic prin deschiderea cutiei toracice, fie mai nou prin puncție-biopsie transbronșică.

Examenul macroscopic pulmonar pune în evidență prezența unor multiple zone de condensare nodulare, cu o consistență crescută, cu dimensiuni mai mari de 2-3 cm și de culoare alb-gălbui. La secționare se scurge un lichid tulbure, suprafața pulmonară fiind umedă.

Examenul microscopic al leziunilor pune în evidență existența în lumenul alveolelor pulmonare a unui material acidofil, acelular, fin granular. Acest material este PAS (Periodic Acid Schiff) pozitiv, diastazo-rezistent, în timp ce colorațiile Alcian și mucicarmin sunt negative. Structura septurilor interalveolare în teritoriile lezate este păstrată, dar adesea se constată existența unui infiltrat cu limfocite, granulocite și mastocite la nivelul acestora, precum și la nivelul pereților bronșiolelor. Rar, se poate observa și fibroză în peretele bronșiolelor. Vasele nu prezintă modificări. Materialul intraalveolar nu conține celule inflamatorii ca macrofage și mastocite. Pneumocitele din teritoriile lezate au aspecte normale, deși se pot observa frecvent modificări hiperplazice ale acestora. Calcificarea (mai ales sub formă de calcosferiți) sau prezența de exudat fibrinos sunt aspecte microscopice rar întâlnite în leziunile de proteinoză alveolară pulmonară.

Examenul în microscopie electronică relevă prezența la nivelul materialului intraalveolar de macrofage alveolare și pneumocite II necrozate și de structuri multilamelate osmiofile care amintesc de structura surfactantului pulmonar (1).

TRATAMENT

Mai multe metode de tratament precum administrarea de corticosteroizi, antibiotice sau drenaj postural au fost folosite în PAP, dar fără obținerea unor rezultate. Nici metodele de oxigenare extracorporeală, administrare de oxigen hiperbaric sau lavajul cu tripsină nu au adus îmbunătățiri notabile ale simptomatologiei (25,26). S-au notat în literatura de specialitate unele cazuri de evoluție favorabilă a proteinozei alveolare pulmonare după administrarea de aerosoli cu acetyl-cysteină, heparină sau tripsină. Ca urmare, lavajul bronhopulmonar rămâne încă tratamentul clasic al acestei afecțiuni, în urma căruia se constată o îmbunătățire progresivă a imaginilor radiologice și a probelor funcționale pulmonare. Tehnica și etapele acestei metode de tratament au fost pentru prima dată descrise de către Ramirez. Nu sunt clar stabilite încă criteriile de începere a lavajului bronhopulmonar. Recomandările includ dispneea care afectează activitatea zilnică a pacientului, o scădere a presiunii parțiale a oxigenului sub 60mmHg sau o fracție de șunt în jur de 12% (27,28).

În literatură au fost citate cazuri de remisiune spontană a bolii, dar în cele mai multe situații sunt necesare lavaje bronhopulmonare repetate ca urmare a agravării sau reapariției simptomatologiei.

În viitor, cercetările experimentale vor conduce la apariția de noi metode de tratament în proteinoza alveolară pulmonară. Deja s-au obținut unele rezultate în urma administrării exogene de GM-CSF (pe cale sistemică sau prin aerosoli) la un număr redus de pacienți (29,30). O altă direcție de studiu rămâne descoperirea cauzelor care determină apariția anticorpilor anti GM-CSF sau găsirea de tratamente care influențează titrul acestora. În vitro, folosirea de anticorpi anti IL-10 (interleukina 10) s-au dovedit a fi eficiente în modificarea

producției de GM-CSF. Nu în ultimul rând, natura hematologică a bolii și reapariția ei după transplantul pulmonar au dus la ideea că transplantul de măduvă osoasă ar putea fi o altă metodă de tratament (31,32).

CONCLUZII

Proteinoza alveolară pulmonară este o afecțiune pulmonară cronică a cărei patogenie rămâne încă de elucidat. Conform studiilor se pare că deficiența relativă a

GM-CSF ar juca un rol important în mecanismele fiziopatologice ale acestei afecțiuni. Descoperirea unor metode de "manipulare" a anticorpilor anti GM-CSF vor putea pe viitor să constituie o altă alternativă de tratament a bolii. Mai mult, dozarea exactă a acestora va putea constitui poate o metodă rapidă de diagnostic în această afecțiune. Până atunci, proteinoza alveolară pulmonară rămâne încă o problemă dificilă de diagnostic și de tratament.

BIBLIOGRAFIE

1. Mazzone PJ, Thomassen MG, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis advances. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23: 115-126.
2. Miller RR, Churg AM, Hutcheon M, Lam S. Pulmonary alveolar proteinosis and aluminium dust exposure. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 312-315.
3. Keller CA, Frost A, Cagle PENTRU, Abraham JL. Pulmonary alveolar proteinosis in a painter with elevated pulmonary concentrations of titanium. *Chest* 1995; 108: 277-280.
4. Dawkins SA, Gerhard H, Nevin M. Pulmonary alveolar proteinosis: a possible sequel of NO₂ exposure. *J Occup Med* 1991; 33: 638-641.
5. Tran Van Nhieu J, Vojtek AM, Bernaudin JF, Escudier E. Pulmonary alveolar proteinosis associated with pneumocystis carinii: ultrastructural identification in bronchoalveolar lavage in AIDS and immunocompromised non-AIDS patients. *Chest* 1990; 98: 801-805.
6. Ruben FL, Talamo TS. Secondary pulmonary alveolar proteinosis occurring in two patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1986; 80: 1187-1190.
7. Reyes JM, Putong PB. Association of pulmonary alveolar proteinosis with mycobacterial infection. *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 478-485.
8. Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 1994; 264: 713-716.
9. Ikegami M, Ueda T, Hull W et al. Surfactant metabolism in transgenic mice after granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ablation. *Am J Physiol* 1996; L650-L658.
10. Reed JA, Ikegami M, Cianciolo ER et al. Aerosolized GM-CSF ameliorates pulmonary alveolar proteinosis in GM-CSF deficient mice. *Am J Physiol* 1999; 276: L556-L563.
11. Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, Thomassen MJ, Stoller JK. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1143-1148.
12. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1999; 190: 875-880.
13. Ikegami M, Whitsett JA, Chroneos ZC et al. IL-4 increases surfactant and regulates metabolism in vivo. *Am J Physiol* 2000; 278: L75-L80.
14. Dirksen U, Nishinakamura R, Groneck P et al. Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common chain expression. *J Clin Invest* 1997; 100: 2211-2217.
15. Goldenstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. *Chest* 1998; 114: 1357-1362.

16. Anton HC, Gray B. Pulmonary alveolar proteinosis presenting with pneumothorax. *Clin Radiol* 1967; 18: 428-431.
17. Godwin JD, Muller NL, Takasugi JE. Pulmonary alveolar proteinosis: CT findings. *Radiology* 1988; 169-613.
18. Martin RJ, Rogers RM, Myers NM. Pulmonary alveolar proteinosis: shunt fraction and lactic acid dehydrogenase concentration as aids to diagnosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 1059-1062.
19. Kitamura T, Uchida K, Tanaka N et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 658-662.
20. Kuroki Y, Tsutahara S, Shijubo N et al. Elevated levels of lung surfactant protein-A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Am rev Respir* 1993; 147: 7723-729.
21. Hoffman RM, Rogers RM. Serum and lavage lactate dehydrogenase in pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 42-46.
22. Honda Y, Takahashi H, Shijubo N, Kuroki Y. Surfactant protein-A concentration in bronchoalveolar lavage fluids of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 1993; 103: 496-499.
23. Honda Y, Kuroki Y, Matsura E et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1860-1866.
24. Crouch E, Persson A, Chang D. Accumulation of surfactant protein D in human pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Pathol* 1993; 142: 241-248.
25. Riker JB, Wolinsky H. Trypsin aerosol treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 108-113.
26. Nagasage Y, Takahashi M, Ueshima H, Tohda Y, Nakajima S. Bronchoalveolar lavage trypsin in proteinosis. *Thorax* 1996; 51: 769-770.
27. Jansen HM, Yuurmond WWA, Roos CM, Schreuder JJ. Whole-lung lavage under hyperbaric oxygen conditions for alveolar proteinosis with respiratory failure. *Chest* 1987; 9: 829-832.
28. Ramirez RJ. Pulmonary alveolar proteinosis: treatment by massive bronchopulmonary lavage. *Arch Intern Med* 1967; 119: 147-156.
29. Schock OD, Nierhoff N, Dubach HU. Treatment of pulmonary alveolar proteinosis (PAP): is GM-CSF an option. *Eur Respir J* 1998; 12: 131S.
30. Wylam ME, Ten RM, Katymann JA et al. Aerosolized GM-CSF improves pulmonary function in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A889.
31. Gaine SP, O'Marcaigh AS. Pulmonary alveolar proteinosis: lung transplant or bone marrow transplant. *Chest* 1998; 113: 563-564.
32. Alden PL, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest* 1997; 111: 1457-1458.

IMPLICAȚIILE MEDICO-SOCIALE ALE SCREENING-ULUI CANCERULUI DE COL UTERIN

C.K. Prodan¹, S. Teleman², Maria Sultana Mihailovici²

Ministerul Federal al Sănătății

1 Regiunea IX, San Francisco

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

2 Disciplina de Anatomie Patologică

MEDICAL AND SOCIAL IMPLICATION OF CERVICAL CANCER SCREENING

(Abstract): Invasive cervical cancer represents a major health problem in Romania. When there is a functioning screening network, the incidence of invasive lesions has a marked reduction, this program being the most successful cancer prevention program of all times. 80% of the actual incidence and mortality from this disease occurs in countries without an organized screening. A good infrastructure of the cytopathologist – practitioner relation must be achieved in order to reach the standard of early detection of the preinvasive cervical lesions. **Key words:** CERVICAL CANCER, SCREENING, CYTOPATHOLOGY

Cancerul de col uterin reprezintă una din problemele majore de sănătate în România, cauză principală de deces la populația feminină. În continuare la noi, diagnosticul leziunilor cervicale este cu preponderență în stadii tardive, când tumora a devenit invazivă, metastazele sunt extrem de probabile și actul terapeutic se soldează cu rezultate descurajante, mutilante și invalidante pentru pacientă. Nu mai puțin semnificativ este costul terapiei și retragerea din viața activă a femeilor respective. Din acest motiv, încă de mulți ani, s-au încercat diferite modalități de diagnostic precoce (în România, Babeș 1927), cea mai eficientă prin costul redus, caracterul neinvaziv, posibilitatea repetării și tehnica ușoară, dovedindu-se examenul citologic al frotiurilor colorate Papanicolaou.

Introducerea prin examinare populațională a acestei metode a avut ca efect scăderea dramatică a incidenței formelor invazive și a mortalității prin acest tip de cancer, cu efectele sociale benefice atât din

punct de vedere material, cât și psihologic. Astfel, în SUA, Christopherson și Scott (1), într-un studiu pe un lot în vârstă de 45-60 ani, au raportat o scădere continuă a ratei mortalității de la 41,7/100000 în 1955, la 32,4/100000 în 1960 și 17,2/100000 în 1971; în acest mod, cancerul de col uterin a trecut în rândul cauzelor de deces de la poziția 2, la poziția 11. În Canada și Finlanda, rata mortalității a scăzut cu 70%. În mod similar, în țările Europei de Vest, un studiu (2) demonstrează scăderea prevalenței cancerului invaziv de la 1,6 cazuri/1000 în 1968, la 0,4 cazuri/1000 în 1971. În Anglia, după introducerea screening-ului organizat în 1988, la o evaluare realizată în perioada 1996-2001, incidența cancerului de col a scăzut cu 26%.

Necesitatea organizării rețelei de screening a leziunilor preneoplazice cervicale este în România o realitate subliniată atât de incidența deosebit de ridicată a cancerelor, în stadii avansate, cât și de racordarea la politicile de sănătate proprii țărilor

Europei de Vest. Un alt argument, deosebit de important, este demonstrarea etiologiei virale a acestui tip de cancer, ceea ce va face ca în contextul nivelului socio-economic scăzut al unei largi populații feminine, în condițiile transmiterii virusului pe cale sexuală, să ne așteptăm la o posibilă creștere a frecvenței leziunilor preneoplazice și neoplazice de col uterin.

Organizarea acțiunilor de depistare precoce presupune alocarea fondurilor cuvenite pentru realizarea unei rețele DEPISTARE - RECOLTARE - LABORATOR DE CITOPATOLOGIE - TERAPIE eficiente calitativ din punct de vedere al dotării umane și materiale. Este deosebit de importantă evaluarea în prealabil a numărului de persoane care intră în acțiunile de depistare precoce și fixarea intervalelor de timp la care este posibilă reevaluarea.

Propunerile noastre sunt inspirate din standardul recomandat de Academia Internațională de Citologie, Federația Europeană a Societăților Naționale de Citologie și legiferat în SUA și în țările vest europene (3), cu adaptările impuse de specificul existent în țara noastră.

LABORATORUL DE CITOPATOLOGIE

I. Personalul angajat. Personalul din cadrul unui laborator cuprinde pe de o parte pe cei angajați în acțiunea de citire a frotiurilor și de elaborare a diagnosticului, iar, pe de altă parte, cei implicați în procesarea tehnică a materialului citologic, înregistrarea cazurilor, redactarea și trimiterea rezultatelor.

Din prima categorie fac parte:

1. Medicul citopatolog, șef de laborator; acesta trebuie să fie specialist anatomo-patolog. Responsabilitățile sale sunt extinse asupra întregii activități, de la buna procesare tehnică, la rapoartele diagnostice finale pe care le va semna.

2. Unul sau mai mulți medici citopato-

logi adjuncți, în raport cu volumul de lucru al laboratorului. Acesta va monitoriza activitatea zilnică din laborator, performanțele tehnice și controlul intern de calitate a diagnosticului. El este responsabil de confirmarea diagnosticului pentru toate frotiurile ginecologice considerate pozitive și pentru revederea tuturor preparatelor non-ginecologice, indiferent de încadrarea lor diagnostică (pozitivă / negativă).

3. Citologul șef este responsabil de performanța tehnică a laboratorului în absența primilor doi. Ca specialitate, poate fi medic anatomo-patolog, sau biolog (cu pregătire specială în acest domeniu). În țările în care există, postul este ocupat de către citotologi (absolvenți ai Colegiului medical de trei ani, la care se adaugă un an de pregătire specială în citologie) care au cel puțin trei ani experiență în acest domeniu, în ultimii 10 ani.

În țara noastră există deja premisele pentru o bună funcționare prin organizarea laboratoarelor de citologie din spitale pe lângă laboratoarele de anatomie patologică. Totuși, schema de organizare pe care o prezentăm nu este implementată și deseori activitatea de diagnostic citologic rămâne doar în sarcina biologilor, fapt care trebuie schimbat din următoarele argumente:

- biologi nu au pregătirea necesară evaluării modificărilor patologice celulare proprii diferitelor procese lezionale și în special cu referire la specificul uman;

- cerințele moderne, impuse de noul sistem de raportare de la Bethesda, înlocuiesc vechea clasificare calitativă în cele 5 clase Papanicolaou, care dădea doar o apreciere asupra riscului prezenței unei leziuni maligne, prin necesitatea emiterii unui diagnostic citopatologic în termeni exacți, asemănător cu cel histopatologic și care, evident, nu poate fi emis decât de către un medic.

- pentru aprecierea unor modificări citologice subtile, dar care pot indica procese

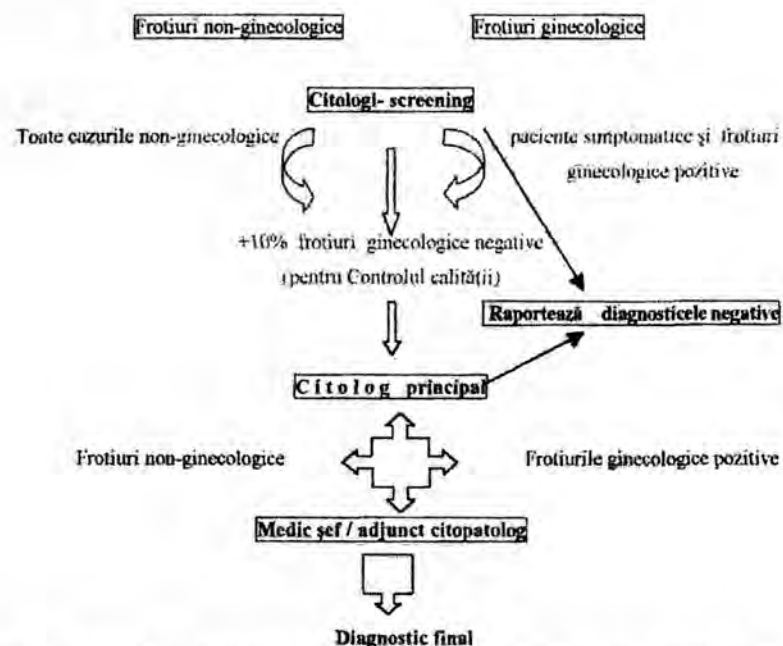


Fig. 1. Nivelele de responsabilitate în cadrul unui laborator de citopatologie

patologice importante, de risc înalt, este foarte importantă posibilitatea corelării modificărilor citologice cu cele din substratul arhitectural histologic; acest demers diagnostic poate fi efectuat doar de un medic anatomo-patolog.

Citologii (citotehnicieni) sunt calificați prin absolvirea colegiului și a unui an de studiu în citopatologie. În condițiile din țara noastră postul poate fi ocupat de către biologi cu cel puțin doi ani experiență în acest domeniu, sub supravegherea unui medic anatomo-patolog implicat în activitatea de citodiagnostic.

Responsabilitatea finală pentru acuratețea diagnosticului revine medicului șef, iar cea inițială, pentru identificarea aspectelor anormale, revine citologilor (fig. 1) care asigură trierea cazurilor și îndepărtarea celor negative, eventual evaluarea frotiurilor inflamatorii de diferite etiologii, dar neasociate cu modificări celulare. Toate frotiurile interpretate de citologi ca pozitive vor fi examinate de medicul citopatolog

care va redacta diagnosticul.

În vederea unui control al calității activității de screening și 10% din frotiurile etichetate ca negative vor fi reevaluate de către citologul șef, sau de către medicul citopatolog. Numărul de frotiuri examinate de citolog în cadrul acțiunii de screening, nu trebuie să depășească 70 / 24 ore.

II. Înregistrarea cazurilor. Fiecare frotiu primit în laborator trebuie însoțit, pe lângă datele de identificare, de următoarele informații: istoricul clinic, incluzând modalitatea de recoltare și locul, terapii anterioare, istoric ginecologic și alte date considerate importante.

Raportul citopatologic final trebuie să fie explicit, să includă motivele unei eventuale limitări a interpretării (fixare defectuoasă, material celular insuficient etc.), recomandări privind monitorizarea în continuare a pacientei, datele examenului histopatologic atunci când acesta a fost efectuat și precizarea necorelării cu citodiagnosticul când este cazul.

III. Testarea personalului. Este importantă elaborarea unei legislații care să impună evaluarea calității activității unui laborator de citodiagnostic, modalitățile de acreditare pentru persoanele antrenate în acțiunile de screening și diagnostic citopatologic, ca și de testare periodică a capacităților acestora. Biologii care susțin concursuri de ocupare a unor posturi din spitale, în domeniul citologiei, trebuie să urmeze ulterior cursuri de pregătire teoretică și stagii practice sub îndrumarea unui medic citopatolog, de cel puțin un an de zile. În același context, biologii cu vechime ar trebui să urmeze cursuri de pregătire pentru a-și însuși noul sistem de raportare diagnostică.

Educația continuă asigură revederea și fixarea anomaliilor citologice de către cei implicați în acțiunile de screening și diagnostic citopatologic.

Testarea periodică a cunoștințelor se poate realiza, conform modelului European, prin acțiuni organizate, anunțate, sau nu, în care citopatologii trebuie să precizeze diagnosticul corect în 90% din frotiurile de test (în general 10 frotiuri).

IV. Relația laborator - clinician. Este deosebit de importantă o bună și facilă comunicare între laborator și clinician, ca și o bună antrenare a medicilor practicieni și a personalului implicat în prelevarea materialului citologic. O recoltare de calitate

presupune accesarea endocervixului și a zonei de tranziție acolo unde majoritatea leziunilor preinvazive sunt localizate. Pentru o bună prelevare sunt necesare dispozitive moderne (tip periută) care au avantajul, în raport cu spatulele clasice, unei facile recoltări din zona de tranziție, cu un traumatism minim ce va eluda sângele deseori prezent în frotiuri. Un alt aspect important care aparține practicianului este etalarea corespunzătoare a materialului citologic, în strat subțire, pe lame separate, sau, de preferat, pe porțiuni ale aceleiași lame, bine stabilite în prealabil cu laboratorul, ceea ce va permite o localizare a leziunilor și o mai bună interpretare. În sfârșit, pentru o corectă încadrare a modificărilor citopatologice, este necesară transmiterea la laborator a tuturor datelor clinice menționate anterior. Din aceste motive, ca și pentru a putea interpreta un citodiagnostic în noua terminologie Bethesda, medicii practicieni, ginecologi sau medici de familie (în Anglia 90% din recoltări sunt realizate de medicii de familie (4)) trebuie incluși în schemele de educație continuă.

În concluzie, atragem atenția asupra importanței realizării unei foarte bune infrastructuri cu privire la relația biunivocă medic practician - medic citopatolog în vederea atingerii standardului de calitate în cadrul acțiunilor de depistare precoce a leziunilor preinvazive ale colului uterin.

BIBLIOGRAFIE

1. Christopherson WM, Scott MA. Trends in mortality from uterine cancer in relation to mass screening. *Acta Cytol* 1977; 21: 5.
2. Ragula BD, Marks RF. Proliferating of Pap test's value. *Med World News* 1973; 14 (30): 60E.
3. Wied GL. History of Clinical Cytology and Outlook for the future. In: *Compendium on Diagnostic Cytology*. ed. VII. Chicago: 1992, 1-21.
4. Schneider V, Henry MR, Jimenez-Ayala M, Turnbull LS, Wright TC. Cervical Cancer Screening, Screening Errors and Reporting. *Acta Cytol* 2001; 45 (4): 493-498.

MOTIVAȚIA MUNCII DETERMINATĂ DE NEVOI CONSIDERAȚII DIN PERSPECTIVA MANAGERULUI ÎN SĂNĂTATE

Odetta Duma

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

Disciplina de Sănătate Publică și Management

MOTIVATION OF WORK BASED ON NEEDS - CONSIDERATIONS FROM HEALTH MANAGER'S VIEW (Abstract). Motivation represents the degree in which a persistent effort is focused to achieve a certain goal. Managers, including health managers, are especially interested about motivation, due to the direct relation with productivity. The paper presents two categories of motivations, extrinsic and intrinsic, from the point of view of individual's needs. This theory is known as Maslow's pyramid and shows that basic needs are on the first place in order of importance, followed by needs of safety, association and fulfillment. Satisfied needs cease to represent an effective motivation. Health managers must combine extrinsic and intrinsic motivations, in order to improve productivity. **Key words:** MOTIVATION OF WORK, MASLOW'S NEEDS PYRAMID, HEALTH MANAGER

Managerii îndeplinesc o serie de funcții specifice în parcurgerea etapelor necesare pentru a atinge obiectivele organizației din care fac parte. Funcțiile managementului reprezintă de fapt fazele sau etapele parcurse în realizarea prin intermediul altor persoane a obiectivelor propuse (fig. 1). Această clasificare îi aparține lui Henry

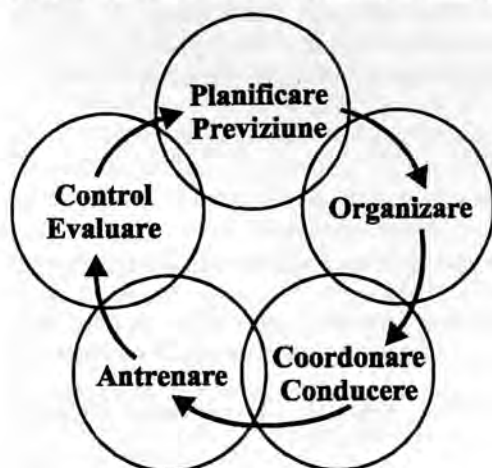


Fig. 1. Funcțiile managementului

Fayoll, funcțiile respective putând fi regăsite la orice nivel ierarhic de conducere (1, 2,3).

Faza de antrenare este un ansamblu de activități prin care se urmărește determinarea și motivarea angajaților să contribuie la stabilirea și realizarea obiectivelor din organizația respectivă.

Motivația reprezintă efortul susținut, orientat și perseverent pe care îl depune un individ în vederea realizării unui scop (4). Adeseori termenul de motivație echivalează cu încercarea de a justifica sau scuza fapte considerate negative.

În orice organizație, existența motivației presupune ca satisfacerea trebuințelor și intereselor membrilor săi să se coreleze cu realizarea obiectivelor și sarcinilor ce derivă din funcția pe care o dețin.

CARACTERISTICILE MOTIVAȚIEI

Vreme îndelungată motivația a suscitat interesul managerilor, dar și al cercetătorilor din diverse domenii. Nevoia per-



Fig. 2. Factorii care influențează performanța individuală în muncă

manentă de flexibilitate și de adaptare la schimbare care caracterizează activitatea din domeniul sănătății, necesită o dezvoltare a capacității de inițiativă, iar aceasta depinde de motivație.

Motivația are o componentă emoțională care determină individul să întreprindă o anumită acțiune sau să se manifeste într-un anumit fel (5). Se identifică astfel patru caracteristici ale motivației: efortul, perseverența, direcția în care este canalizat efortul și scopul (fig. 2).

Din această perspectivă, motivația reprezintă măsura în care un efort persistent este dirijat pentru realizarea unui scop anume (4).

1. **Efortul.** Motivația presupune depunerea unui efort corespunzător postului pe care-l ocupă un individ. Astfel, un medic care lucrează în cercetare poate face un efort căutând articole în reviste de specialitate sau pe INTERNET, în timp ce pentru un medic rezident efortul este reprezentat de numeroasele gărzi efectuate cu scopul de a învăța din cazuistica unei clinici.

2. **Perseverența.** Acest aspect se referă la continuitatea în efortul depus, astfel că medicul care a obținut rezultate deosebite la începutul carierei sale după care încetează să se mai perfecționeze, nu poate fi considerat prea motivat.

3. **Direcția în care este canalizat efortul.** Dacă efortul și perseverența se referă în principal la cantitatea de muncă depusă, direcția în care se desfășoară aceasta relevă aspecte de ordin calitativ.

4. **Scopul.** La modul ideal, personalul motivat acționează numai pentru realizarea scopului și obiectivelor instituției din care face parte, printr-o integrare și armonizare a scopurilor individuale cu cele organizaționale, conducând astfel la performanțe și creativitate, deci la productivitate crescută. În realitate, unii angajați pot fi motivați uneori de scopuri contrare organizației din care face parte, cum ar fi absenteismul sau fraudă. În această situație, ei își dirijează eforturile persistente în direcții care nu sunt funcționale pentru spitalul, policlinica sau oricare altă unitate medicală în care lucrează, fiind vorba în acest caz de motivații negative.

Motivația este mai mult specifică unei situații anume, decât o componentă a personalității individului. Aceeași persoană care era motivată la un anumit moment, își poate pierde motivația în situații diferite dacă se schimbă condițiile de lucru. Aici poate interveni managerul prin măsuri ce influențează condițiile de lucru necesare stimulării motivației și/sau eliminării factorilor care o diminuează (6,7).

Motivația unei persoane mai depinde de postul ocupat (medic, farmacist, psiholog etc.), funcția deținută (medic șef de secție, asistentă șefă etc.) dar și de stadiul în care se află cariera sa (stagiar, rezident, specialist). Astfel, rezidentul va dori să știe mai multe lucruri de bază din specialitatea sa, dar și din specialitățile înrudite și va dori să lucreze succesiv în mai multe cli-

nici. După parcurgerea acestei etape, medicul în calitate de specialist va dori o aprofundare a cunoștințelor sale, noțiunile de bază fiind deja asimilate.

Deși banii sunt general recunoscuți ca fiind o motivație extrinsecă foarte importantă, nu trebuie absolutizat acest fapt, iar afirmația că „totul se învârtă în jurul banilor” trebuie analizată nuanțat. Există încă din fericire destul de mulți medici care nu câștigă nici licit nici ilicit prea mult, și totuși nu au renunțat la slujba lor. Adeseori în asemenea situații au intervenit motivații intrinseci care într-o măsură importantă au suplinit lipsa câștigului considerabil.

Motivația nu trebuie confundată cu performanța sau productivitatea. O observație pertinentă ar fi aceea că lucrătorii motivați nu sunt totdeauna productivi, cu alte cuvinte pot munci mult și din greu, dar nu realizează mare lucru (8).

Performanțele se referă la măsura în care un angajat contribuie la realizarea obiectivelor instituției din care face parte (9). Motivația reprezintă condiția necesară pentru obținerea performanței, dar pot interveni o serie de factori perturbatori cum ar fi o stare precară de sănătate, lipsa aptitudinilor necesare într-un anumit post (specialități chirurgicale, de exemplu) sau o înțelegere greșită a sarcinilor ce urmează a fi îndeplinite.

TIPURI DE MOTIVAȚII

În funcție de categoria de stimulente ce sunt oferite unui individ în procesul muncii, se disting două tipuri de motivație (4,10):

Intrinsecă, fundamentată pe factori de natură internă (plăcerea de a face lucrurile așa cum trebuie, mulțumirea personală). Aceasta derivă din relația ce se stabilește în mod direct între individ și sarcina de îndeplinit și este autoaplicată. Sentimentele de realizare, împlinire, provocare și competență provenite din îndeplinirea atribuțiilor sunt exemple de factori motivatori intrinseci,

ca și interesul absolut în activitatea însăși. În afara muncii, participarea la activități cu caracter sportiv (meciuri, ski, vânătoare, pescuit) sau practicarea unui hobby este adesea motivată intrinsec.

Extrinsecă, atunci când factorii de mediu extern exercită o anumită influență asupra comportamentului angajaților (supravegherea activității, salariu mai mare, prime, bonusuri). Această motivație rezultă din interacțiunea individului cu mediul extern, deci poate proveni din mediul de muncă și de obicei este aplicată de către altcineva decât persoana care ar trebui motivată.

Adeseori o categorie de motivații decurge din cealaltă. De exemplu, medicul șef de secție poate acorda un spor unuia din tinerii specialiști (motivație extrinsecă), dar obținerea acestuia este un semn clar de realizare și competență, deci de motivare intrinsecă.

TEORIA MOTIVAȚIEI MUNCII BAZATĂ PE NEVOI A LUI MASLOW

Pentru manageri, motivația suscită interesul în mod deosebit, acesta fiind datorat în mare parte relației motivație – productivitate sporită. În continuare, pentru a înțelege condițiile în care oamenii sunt motivați să acționeze într-un anumit fel, vom prezenta teoria motivației muncii bazată pe nevoi, cunoscută sub numele de piramida sau ierarhia nevoilor a lui Maslow. Aceasta se ocupă cu ceea ce motivează angajații dintr-o instituție (11,12).

Abraham Maslow a fost un psiholog care a dezvoltat o teorie generală a motivației umane. El a plecat de la premisa că la baza motivației umane stau nevoile (fig. 3).

Acestea au fost grupate în cinci categorii sub forma unei piramide, cele de la bază fiind și cele mai importante. Clasificarea cuprinde următoarele tipuri de nevoi:

1. **Nevoi fiziologice** care trebuie satisfăcute pentru ca individul să poată supraviețui: hrană, apă, aer, adăpost. Din per-



Fig. 3. Piramida nevoilor după Maslow

spectiva managerului unei instituții, aceste nevoi ar putea fi satisfăcute printr-un salariu minim și condiții de muncă care să permită existența.

2. **Nevoia de siguranță** se referă la nevoia de securitate, ordine, stabilitate, eliberare de anxietate. Contextul organizațional care ar putea să satisfacă acestei nevoi include condiții de lucru sigure, reguli și regulamente corecte și realiste, siguranța postului, un mediu de lucru confortabil, programe de pensii și de asigurări, plata peste nivelul minim de supraviețuire și libertatea de asociere în sindicate.

3. **Nevoia de apartenență** decurge din caracterul social al ființei umane. Sunt incluse nevoile de interacțiune socială, afecțiune, dragoste, companie și prietenie. În cadru instituțional aceste nevoi pot fi rezolvate prin posibilitatea de a interacționa cu alții la locul de muncă, șansa de a lucra în echipă și de a dezvolta noi relații sociale.

4. **Nevoia de stimă sau de recunoaștere socială** include nevoia unui individ de a simți că este persoana potrivită în postul pe care îl ocupă, că este competent, indepen-

dent și încrezător în ceea ce face, ca și nevoia de apreciere și recunoaștere din partea celor din jur. Într-o instituție se pot rezolva acest tip de nevoi atunci când există posibilitatea de a îndeplini activități ce conduc la realizare și responsabilitate. Prin premii, promovări, recunoaștere profesională publică și altele asemenea se pot satisface aceste nevoi atunci când sunt resimțite ca fiind deplin meritate. Nevoia de stimă este cea care îl asigură pe un individ de compatibilitatea între ceea ce face și postul pe care îl ocupă.

5. **Nevoia de autoîmplinire** este mai greu de definit. În principiu, aceasta se bazează pe o stare de mulțumire interioară generată de dorința unui individ de a-și dezvolta potențialul real până la maximum posibil, prin exprimarea abilităților, talentelor și emoțiilor într-un mod care să-l mulțumească cât mai mult. Maslow apreciază că oamenii care se simt împliniți se acceptă mai ușor pe ei înșiși, dar și pe cei din jur așa cum sunt (aceasta însă în condițiile unui efort continuu de autoperfecționare), sunt independenți, creativi, binevoitori/apreciativi cu ceilalți. Într-o instituție, condițiile

care ar putea asigura autoîmplinirea presupun să fie angajat „omul potrivit la locul potrivit” (ceea ce este dificil de stabilit), crearea unui climat de relativă relaxare, un grad de flexibilitate în structura organizațională care să permită migrarea de la un departament la altul în funcție de dezvoltarea pe parcurs a diverselor abilități ale angajaților (13).

Categoria de nevoi nesatisfăcute aflată la cel mai scăzut nivel are potențialul motivațional cel mai înalt. Fiecare din aceste nevoi se constituie într-un real motivator în funcție de nivelul pe care respectivul individ îl ocupă în ierarhie.

Nevoile de la baza piramidei sunt mult mai importante pentru un individ atunci când nu sunt rezolvate, decât nevoia de siguranță sau de apartenență. Se poate spune că atunci când o necesitate nu este rezolvată, ea exercită un puternic efect asupra gândirii și comportamentului individului și în acest sens nevoile sunt motivaționale.

Rezolvarea nevoilor de la un anumit nivel ierarhic determină o persoană să-și îndrepte atenția spre nivelul superior următor. O nevoie satisfăcută nu mai este un motivator eficace, cu excepția nevoii de autoîmplinire care devine din ce în ce mai puternică pe măsură ce este atinsă. Indivizii care se află în categoria de nevoi de nivel inferior sunt mai susceptibili spre motivație extrinsecă, forma sa concretă corespunzând nevoii celei mai presante. Pe măsură ce indivizii urcă în ierarhie și apar nevoi de rang superior, intră în joc motivația intrinsecă, astfel că managerul trebuie să proiecteze activitatea astfel încât oamenii să se „automotiveze” (14).

Această teorie a lui Maslow are limitele ei. Adeseori, când o nevoie de ordin superior nu poate fi rezolvată, individul se poate reorienta și va reconsidera nevoile deja satisfăcute care pot acționa ca motivator, substituindu-se unei nevoi nesatis-

făcute.

Factorii motivatori extrinseci satisfac nevoile existențiale și relaționale, în timp ce motivatorii intrinseci satisfac cu precădere nevoia de dezvoltare. Există situații când toate categoriile de nevoi pot fi operaționale în același timp (15).

Managerii trebuie să îmbine motivația extrinsecă cu cea intrinsecă. În practică este mai ușor de „administrat” motivații extrinseci (sporuri, prime) decât cele intrinseci.

DIRECȚII DE INFLUENȚARE A MOTIVAȚIEI

Principalele direcții de influențare a motivației vizează:

1. Definirea clară a scopului, criteriilor de performanță și de evaluare a activității într-un anumit loc de muncă. O fișă a postului bine alcătuită contribuie în mod eficient la dinamizarea activității depuse.

2. Înlăturarea obstacolelor în obținerea performanței reprezentate de birocrație, dotare precară în ce privește posibilitățile de diagnostic și tratament la un anumit nivel de organizare a asistenței medicale sau nepotrivirea persoanei angajate cu postul pe care îl ocupă. În acest sens soluțiile ar fi: îmbunătățirea condițiilor de lucru (echipamente corespunzătoare, curățenie, ambient plăcut), optimizarea selecției la angajare și reconsiderarea responsabilității individuale.

3. Stimularea materială adecvată și recunoașterea meritelor profesionale în grupul de lucru. Angajatul care câștigă prea mult pentru munca pe care o prestează nu este motivat să se autoperfecționeze și în lipsa unor constrângeri își va diminua în timp productivitatea. Situația opusă apare în cazul recompenselor insuficiente sau la intervale mari de timp. Atunci când posibilitățile financiare de recompensare sunt limitate se poate opta pentru recunoașterea meritelor unei anumite persoane din grupul de muncă și încurajarea acesteia. Desigur că efectul

stimulator apare doar în condițiile în care venitul realizat este suficient încât să permită depășirea primelor două paliere ale piramidei lui Maslow.

Un bun manager poate să-și motiveze colaboratorii prin anticiparea nevoilor in-

dividuale. Motivația va apare ori de câte ori comportamentul angajaților va putea fi direcționat către scopuri sau stimulente care să le satisfacă dorințele și nevoile personale printr-o armonizare cu scopurile instituției pentru care lucrează.

BIBLIOGRAFIE

1. Vlădescu C. *Managementul serviciilor de sănătate*. București: Expert, 2000.
2. Druguș L. *Economica & Politica Sănătății – Managementul Sănătății*. Iași: Sedcom Libris, 2000.
3. Enăchescu D, Marcu MG. *Sănătate publică și management sanitar*. București: All Educationall, 1997.
4. Johns G. *Comportament organizațional*. București: Economică, 1998.
5. Stanton N. *Comunicarea*. București: Știință și Tehnică, 1995.
6. Nica P, Sasu C, Prodan A, Ciobanu I. *Managementul firmei*. Chișinău: Condor, 1994.
7. Candea R. *Comunicarea managerială*. București: Expert, 1996.
8. Nicolescu O, Verboncu I. *Management*. București: Economică, 1996.
9. Pitariu HD. *Managementul resurselor umane. Măsurarea performanțelor profesionale*, București: All, 1994.
10. Adler N. *Comportement organisationnel*. Paris: Les Editions Reynald Goulet Inc, 1994.
11. Maslow A, Lowry R. *Toward a Psychology of Being*. John Wiley & Sons, 1998.
12. Voicu M. *Elemente de management și marketing farmaceutic*. Iași: Cermi, 1999.
13. Ionescu T, Mureșan P, Popescu A. *Management și marketing sanitar, asistență și protecție socială*, București: Medicală, 1992.
14. Dragomirișteanu A, Vlădescu C, Rădulescu S. *Politici de alocare a resurselor și de planificare a personalului medical în sistemul de sănătate. România în context internațional*. CPSS. București, 2001.
15. Blythe J. *Comportamentul consumatorului*. București: Teora, 1995.

NOUTĂȚI

EFECTE PE TERMEN LUNG ALE CORTICOSTEROIZILOR INHALATORI ASUPRA FUNCȚIEI ADRENOCORTICALE ȘI A CREȘTERII LA COPIII CU ASTM BRONȘIC

Corticosteroizii inhalatori reprezintă cea mai eficientă cale de tratament al astmului din toate cele disponibile, fiind utilizați și în controlul pe termen lung al astmului bronșic. Totuși, folosirea lor la copii este limitată de riscul efectelor adverse sistemice. Deși majoritatea studiilor raportate în literatură asupra efectelor adverse ale corticosteroizilor inhalatori sunt contradictorii și adesea limitate la un număr redus de cazuri și la o perioadă de tratament scurtă, marea lor majoritate arată o încetinire timpurie a creșterii la acești copii, fără o influență semnificativă asupra înălțimii finale a adultului. S-a demonstrat o supresie adrenală parțială la copiii tratați cu corticosteroizi pe cale inhalatorie mai mult de 2 luni. Se consideră că numai copiii cu astm persistent, moderat sau sever, care nu poate fi controlat de medicamente non-steroidiene pot fi tratați cu corticosteroizi inhalatori pe perioade mari de timp. Dozele trebuie să fie individualizate, pentru a minimaliza posibilitatea efectelor adverse asupra creșterii, și toți copiii care sunt tratați totuși astfel trebuie evaluați periodic în ceea ce privește stoparea creșterii, caz în care se ia în considerație micșorarea dozelor sau înlocuirea medicației (Salvatoni A, Piantanida E, Nosetti L, Nespoli L. *Paediatr Drugs* 2003; 5 (6): 351-361).

Grațiana Popa

REGLAREA ȘI COORDONAREA TRANSCRIERII UNOR GENE DE SEMNALIZARE INTERCELULARĂ ÎN CREIERUL ȘI INIMA DE ȘOARECE DEFICITAR DE CONEXINA 43

D.A. Iacobaș, Marcia Urban, Sanda Iacobaș, D.C. Spray
Albert Einstein College of Medicine New York

TRANSCRIPTION REGULATION AND COORDINATION OF SOME CELL-SIGNALING GENES IN BRAIN AND HEART OF CONNEXIN 43 NULL MOUSE (Abstract): We performed a cDNA microarray study of the transcription regulation and coordination of four gene families whose products are involved in cell-cell and cell-matrix interaction (ADAM, integrin, MMP, TNF) within brain and hearts of wildtype (WT) and connexin43 null (KO) neonatal C57Bl/6j mice. The study revealed that both WT brain and heart exhibit significant correlations among the transcriptions of cell-signaling genes and that depletion of Cx43 regulates both their expression and coordination. Adam8 was identified as the command gene of the group in WT and Mmp2 in KO, while Tnsf6 plays the dominant role in both WT and KO heart. Our results suggest that the functional coordination of cell-signaling proteins may be related to the expression coordination of the corresponding genes presumably to ensure the efficiency of the functional pathways and that intercellular communication modulates cell-cell and cell-matrix interaction. **Key words:** ADAM, CONNEXIN43, INTEGRIN, MATRIXIN, TUMOR NECROSIS FACTOR

Interacțiunile celulă-celulă și celulă-matrice extracelulară sunt mediate de proteine din clasele: ADAM (A Disintegrin And Metalloprotease domain), ITG (integrine), MMP (matrixmetaloproteinaze sau matrixine) și TNF (Factori de necroză tumorală) (1,2,3,4,5,6,7). Interacțiunile sunt modulate de comunicarea intercelulară realizată prin intermediul canalelor formate de conexine (8.) Expriamarea unor conexine prece-de și determină diferențierea neurală (9,10) și e semnificativ alterată într-o serie de afecțiuni cum ar fi scleroza multiplă (11) și boala Chagas (12). Conexina 43 (Cx43, Gjal) interconectează astrocitele (13,14,15) și a-pare între progenitorii neurali (16,17). Șoa-recii deficienți de Cx43 mor în prima jumă-tate de oră de la naștere din cauza dezvol-tării cardiace anormale și a sincronizării haotice a contracțiilor inimii (18).

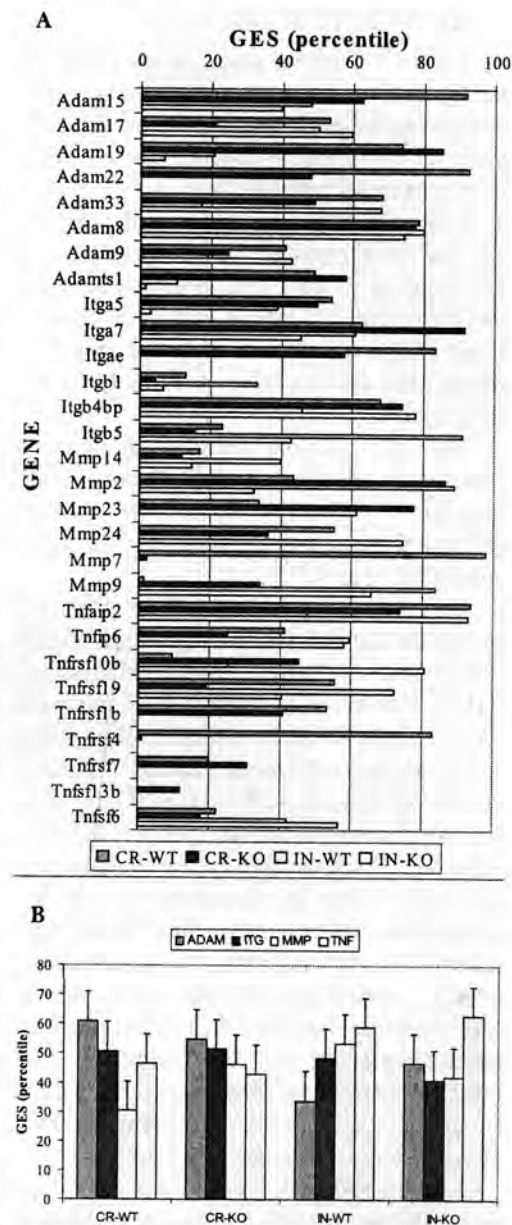
Recent, grupul nostru a lansat și verifi-

cat ipoteza potrivit căreia "genele ale căror produse (proteinele) sunt legate funcțional într-un proces celular ar trebui să fie expri-mate coordonat pentru a crește eficiența de realizare a acelui proces" și a dezvoltat a-naliza transcriptomică de coordinație (CTA) (19). Gradul de coordonare (ρ) a transcrierii a două gene ia valori în intervalul (-1, +1). În limita semnificației de 5%, valorile din domeniul (0,8, 1) indică transcrierea si-nergică (exprimările cresc simultan), cele din domeniul (-1, -0,8) indică transcrierea antagonică (creșterea exprimării unei gene duce la scăderea exprimării celeilalte), în timp ce valorile din domeniul (-0,1, 0,1) arată că cele două gene se exprimă indepen-dent. Pentru a estima rolul unei gene în clusterul genelor transcrise coordonat, am introdus stabilitatea de exprimare (GES) care arată cât de uniform este nivelul de trans-criere într-o populație omogenă de subiecți,

puterea de coordonare (COP) care este contribuția procentuală a genei respective la toate corelațiile din interiorul cluster-ului și proeminența genei (GP) prin care identificăm gena de comandă. Gena de co-mandă are produsul COP*GES maxim și este ținta normală în terapia genetică a ace-lui cluster.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am folosit o variantă îmbunătățită a metodei cDNA microarray (20,21,22,23) și șoareci C57BL/6j. Șoarecii deficienți de Cx43 (KO) au fost obținuți în laboratorul nostru prin recombinarea homologă a celor 2 heterozigoți după metoda descrisă în (24). Referința universală (P) a fost preparată pen-tru întregul experiment din cantități selec-tate de ARN total extras din: aortă, creier, inimă, ficat, plămân, ovar/testicul, rinichi, splină și stomac de șoarece wildtype (WT) adult în cantități egale de la masculi și fe-mele. 60 μ g de ARN total, extras în trizol din P și din fiecare din cele patru creiere (CR) și patru seturi de câte 3 inimi (IN) de șoareci WT sau KO nou-născuți, a fost trans-cris invers, sintetizându-se ADN complemen-tar (cADN) cu ajutorul reverstrascriptazei în prezența dUTP marcat fluorescent (Cy3-dUTP (532nm) sau Cy5-dUTP (635nm)). Cantitățile de cADN-ul marcat au fost hibrizate 12 ore la 50°C pe 18 cipuri spo-tate cu 27.400 de secvențe cADN de șoare-ce produse la Albert Einstein College of Medicine. După hibridizare cipurile au fost spălate la temperatura camerei cu solții 0,1 % lauril sulfat de sodiu și 1% (3M NaCl + 0,3M citrat de sodiu) pentru a îndepărta cADN-ul nehibridizat. Hibrizările au fost realizate în seturi de câte patru combinații: (Pr: WTg), (Pr: KOg), unde r și g indică markerul roșu/verde (green). Două cipuri adiționale, hibrizate (Pr: Pg), au fost folo-site pentru determinarea coeficienților lo-cali de calibrare.



REZULTATE ȘI DISCUȚII

Figura 1 prezintă stabilitatea exprimării iar figura 2 scorurile de exprimare la genele studiate în creierul și inima de șoarece deficient de conexina 43 comparativ cu organele șoarecelui normal.

Scorurile negative indică subexprimarea iar cele pozitive supraexprimarea la knockout. A se nota efectul diferit al suprimării exprimării Cx43 în cele două organe. Lipsa unor valori indică faptul că spotul ce proba gena respectivă nu a putut fi cuantificat adecvat.

Tabelul I prezintă perechile de gene cu coordonare sinergică ($\rho > 0,8$) sau antagonică ($\rho < -0,8$) semnificativă ($\rho < 0,05$) precum și perechile de gene exprimate independent ($\rho < 0,1$).

Calculule de proeminență au arătat că genele de contral ale selecției sunt Adam8 (GP = 10,29%) în creierul normal și Mmp2 (GP = 9,65%) în cel deficient de conexina 43. Proeminența se modifică în inimă, unde Tnfsf6 deține rolul dominant atât în inima de șoarece normal (GP = 8,38%) cât și în cea de șoarece knockout (GP = 10,11%). Adam8 (CD156 sau MS2) hidrolizează proteinele din teaca de mielină și ajută la formarea osteoclaștilor (26). Deși Mmp2 (gelatinaza A sau collagenaza tip IV de 72kD), este în general puțin exprimată în creier (dar puternic exprimată în plămân, rinichi, inimă și mușchi), are un rol dominant între proteinele implicate în interacțiunile celulei cu mediul înconjurător în sistemul nervos al șoarecelui deficient de conexina 43.

Intercoordonarea exprimării a două gene așa cum rezultă din analiza dezvoltată în această lucrare poate avea o cauză simplă cum ar fi interacțiunea directă a celor două gene sau acțiunea unui controlor comun, sau poate fi rezultatul acțiunii unei rețele complexe de factori. În orice caz, intercoordonarea trebuie să aibă o dinamică legată de ciclul celular și de acțiunea factorilor externi datorită influenței pe care o au asu-

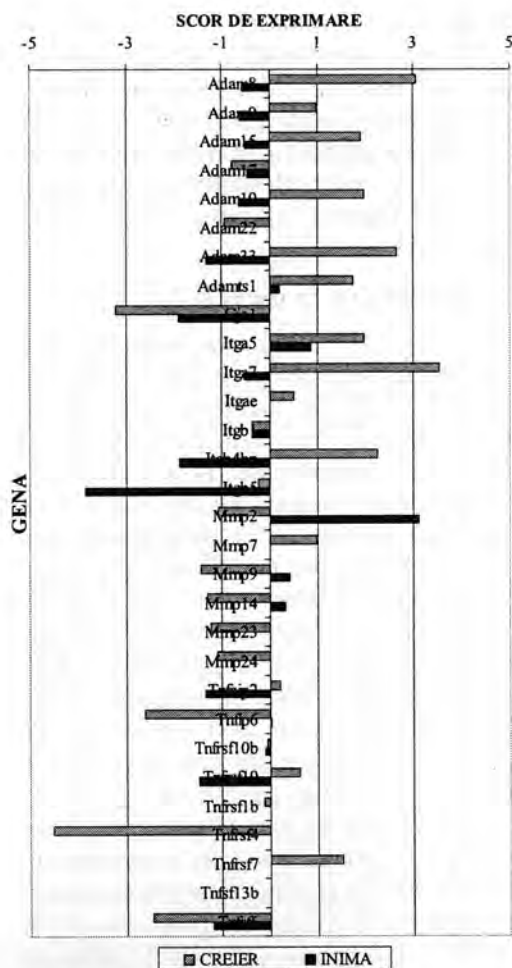


Fig. 2. Scorurile de exprimare ale genelor de interacțiune celulă-celulă și celulă-matrice extracelulară în inima și creierul șoarecelui deficient de conexina43 comparativ cu valorile la șoarecele normal

pra configurației spațiale și prin consecință asupra eficacității transcrierii genelor. Pentru acest motiv este normal ca intercoordonarea să fie diferită la cele două genotipuri și chiar gena cheie să fie diferită. Analiza noastră a relevat o dată în plus importanța comunicării intercelulare prin intermediul canalelor realizate de conexine, depleția conexinei 43 alterând dramatic intercoordonarea genelor și promovând o genă altfel

TABELUL I

Perechile de gene cu exprimare coordonată sau independentă în creierul și inima de șoarece normal sau deficient de conexina 43 (Gja1)

CREIER DE LA ȘOARECE NORMAL																
PERECHE	Adam33	Adam8	Adam15	Adam17	Adam19	Adam9	Mmp2	Mmp24	Tnfsf6	Tnfsf10b	Tnfsf19	Tnfsf1b	Tnfsf2	Gja1	Itga5	Itga1
Adam33	1.000	0.953	0.909		0.068				-0.989	-0.926						0.839
Adam8	0.953	1.000	0.950		0.070				-0.984	-0.995					-0.871	0.868
Adam15	0.909	0.950	1.000						-0.923	-0.924					-0.895	0.804
Adam17				1.000	0.059		0.868									
Adam19	0.068	0.070		0.059	1.000	-0.022	1.000					0.002		0.810	-0.852	0.895
Adam9					-0.022	1.000								0.868		-0.017
Mmp2							1.000								-0.017	0.954
Mmp24	-0.989	-0.984	-0.923	0.868	-0.022	1.000						-0.924		-0.969	0.930	-0.835
Tnfsf6	-0.926	-0.995	-0.924					1.000	0.970			-0.873		-0.911	-0.066	-0.907
Tnfsf10b									1.000	0.975		0.913		0.883		0.874
Tnfsf19				0.002					0.975	1.000		0.902		-0.058	-0.048	0.945
Tnfsf1b											1.000		-0.058	-0.048	0.945	0.873
Tnfsf2												1.000				0.010
Gja1		-0.871	-0.895	0.810	0.868	-0.073							1.000		1.000	0.907
Itga5														1.000	0.907	-0.835
Itga1															0.907	1.000
Itga5		0.868				-0.017		-0.833	-0.911	0.874	0.945	-0.048	-0.903	-0.842	1.000	0.984
Itga1						0.954		-0.066								1.000
Itga5						0.067		-0.907	-0.969		0.873	0.010	0.859	-0.836	-0.848	0.984
Itga1	0.839	0.941	0.804													1.000
CREIER DE LA DEFICIENT DE CX43																
Adam33	1.000	0.933	0.934		-0.813			-0.995				0.081				0.835
Adam8	0.933	1.000			-0.813			-0.915	-0.855			0.096				0.972
Adam15	0.934		1.000		-0.025	-0.931						0.098				0.975
Adam17	-0.813			1.000		0.855	0.810		0.098	0.092	0.803	0.067				
Adam19					1.000										-0.037	0.820
Adam9			-0.025			1.000									-0.044	-0.006
Mmp2	-0.995	-0.915	-0.931	0.855			1.000	0.803		0.003	-0.044					-0.826
Mmp24	-0.855	-0.855	-0.931	0.810				1.000	0.949	0.089	0.091			0.879	0.902	
Tnfsf6						0.098			1.000					0.946	0.992	-0.071
Tnfsf10b	0.081	0.096	0.098	0.092	0.065	-0.044	-0.047	0.091		1.000						
Tnfsf19											1.000				0.005	
Tnfsf1b									0.879	0.946				1.000	0.956	0.849
Tnfsf2																0.093
Gja1								0.902	0.992					0.956	1.000	0.015
Itga5	0.835	0.972			-0.087									0.005		1.000
Itga1															1.000	-0.074
Itga5						0.820									-0.074	1.000
Itga1						-0.006	-0.044	-0.826		-0.071				0.849	0.993	-0.852
Itga5															-0.852	0.026
Itga1	0.837	0.975													0.015	1.000
INIMA DE LA ȘOARECE NORMAL																
Adam33	1.000															
Adam8		1.000														
Adam15			1.000													
Adam17				1.000	0.999	0.901			0.980		0.997			0.987	0.966	0.935
Adam19				0.999	1.000	0.907			0.981		0.999			0.982	0.969	0.924
Adam9				0.901	0.907	1.000			0.964		0.922			0.963		
Mmp2							1.000									
Mmp24								1.000								
Tnfsf6					0.980	0.981	0.964		1.000		0.985			0.961	0.987	0.906
Tnfsf10b										1.000						
Tnfsf19					0.997	0.999	0.922		0.985		1.000			0.974	0.975	0.908
Tnfsf1b												1.000				
Tnfsf2													1.000			
Gja1					0.987	0.982			0.961		0.974			1.000	0.917	0.979
Itga5					0.966	0.969	0.963		0.987		0.975			0.937	1.000	
Itga1																1.000
Itga5																1.000
Itga1																1.000
Itga5																1.000
Itga1																1.000
INIMA DE LA ȘOARECE DEFICIENT DE CX43																
Adam33	1.000				0.950		0.097									
Adam8		1.000			0.912			0.967							0.986	
Adam15			1.000		0.091										0.994	
Adam17				1.000		-0.095					0.906					
Adam19	0.950	0.912	0.091		1.000											
Adam9				-0.095		1.000		-0.046							0.022	-0.006
Mmp2	0.097						1.000									-0.050
Mmp24								1.000								
Tnfsf6		0.967			-0.046				1.000		0.953			0.925	0.983	
Tnfsf10b										1.000						
Tnfsf19					0.906				0.953		1.000			0.992	0.947	
Tnfsf1b												1.000				
Tnfsf2													1.000			
Gja1									0.925		0.992			1.000	0.904	
Itga5		0.966			0.022				0.983		0.947			0.904	1.000	
Itga1			0.994		-0.006											1.000
Itga5																1.000
Itga1																1.000
Itga5																1.000
Itga1																1.000

slab exprimată în creier (matrixmetaloproteinaza 2) în poziția dominantă între genele implicate în interacțiunile celulei cu alte celule sau cu matricea extracelulară. Expri-

marea sinergică a Mmp2 și Mmp14 ($\rho = 0,902$) în creierul de șoarece KO e în acord cu observațiile altor grupuri (27) care au găsit prin alte metode că Mmp14 este un

activator pentru Mmp2. De notat că expresiile genelor transcrise sinergic cu Cx43 la tipul normal (WT) sunt subexprimate în proporție de peste 85% la șoarele knockout iar cele transcrise antagonic cu Cx43 în WT sunt supraexprimate în proporție de peste 90% la șoarecele knockout, ceea ce ilustrează valoarea predictivă a CTA.

CONCLUZII

1) Studiile au fost realizate cu ajutorul unei metode îmbunătățite ce permite compararea exprimării genelor în extractele de interes prin intermediul unei referințe universale marcate uniform pentru înlăturarea erorilor introduse de marcarea diferențiată

a celor două probe;

2) A fost introdusă o nouă metodă de analiză a corelării genelor ce permite determinarea gradului de coordonare a exprimării lor;

3) Raporturile funcționale ale proteinelor impun coordonarea exprimării genelor ce le codifică;

4) Coordonarea exprimării genelor de relație celulă-celulă și celulă-matrice se modifică la blocarea transcrierii unei gene de comunicare intercelulară.

Notă: Cercetarea a fost posibilă datorită grantului NS42807 acordat de National Institutes of Health (USA).

BIBLIOGRAFIE

- Eto K, Huet C, Tarui T et al. Functional classification of ADAMs based on a conserved motif for binding to integrin alpha beta 1: implications for sperm-egg binding and other cell interactions. *J Biol Chem* 2002; 277 (20): 17804-17810.
- Zhu X, Evans JP. Analysis of the roles of RGD-binding integrins, alpha(4)/alpha(9) integrins, alpha(6) integrins, and CD9 in the interaction of the fertilin beta (ADAM2) disintegrin domain with the mouse egg membrane. *Biol Reprod* 2002; 66 (4): 1193-1202.
- Yahalom D, Wittelsberger A, Mierke DF, Rosenblatt M, Alexander JM, Chorev M. Identification of the principal binding site for RGD-containing ligands in the alpha(V)beta(3) integrin: A photoaffinity cross-linking study. *Biochemistry* 2002; 41 (26): 8321-8331.
- Rybnikova E, Karkkainen I, Pelto-Huikko M, Huovila AP. Developmental regulation and neuronal expression of the cellular disintegrin ADAM11 gene in mouse nervous system. *Neuroscience* 2002; 112 (4): 921-934.
- Lum L, Reid MS, Blobel CP. Intracellular maturation of the mouse metalloprotease disintegrin MDC15. *J Biol Chem* 1998; 273 (40): 26236-26247.
- Peitsch MC, Tschopp J. Comparative molecular modelling of the Fas-ligand and other members of the TNF family. *Mol Immunol* 1995; 32 (10): 761-772.
- Wilson RW, Ballantyne CM, Smith CW et al. Gene targeting yields a CD18-mutant mouse for study of inflammation. *J Immunol* 1993; 151 (3): 1571-1578.
- Willecke K, Eiberger J, Degen J, Eckardt D, Romualdi A, Guldenagel M, Deutsch U, Sohl G. Structural and functional diversity of connexin genes in the mouse and human genome. *Biol Chem* 2002; 383 (5): 725-737.
- Iacobaș DA, Urban M, Iacobaș S, Spray DC. The "patholog" of the genes expression profile in stable transfected mouse N2A cells with Cx36 and Cx50. *Ars Medica Tomitana* 2000; VI (23): 13-18.
- Alev C, Iacobaș DA, Spray DC et al. Molecular analysis of gene expression in a neural crest precursor cell line expressing the neuronal connexin 36 (Cx36): Evidence for a role of gap junctional communication in differentiation. *J Neurosci* (in revision)
- Brandt-Scheber E, Werner P, Iacobaș DA et al. Cx43, the major gap junction protein of astrocytes, is down-regulated in an animal model of multiple sclerosis. *J Neurochem* (submitted)
- Mukherjee S, Belbin TJ, Iacobaș DA et al. Microarray study of global changes in gene expression in a murine model of chronic Chagasic Cardiomyopathy. *Parasitol Res* (in press).
- De Pina-Benabou MH, Srinivas M, Spray DC, Scemes E. Calmodulin kinase pathway mediates the K⁺-induced increase in gap junctional communication between mouse spinal cord astrocytes. *J Neurosci* 2001; 21 (17): 6635-6643.
- Scemes E, Dermietzel R, Spray DC. Calcium waves between astrocytes from Cx43 knockout mice. *Glia* 1999; 24 (1): 65-73.
- Iacobaș DA, Urban M, Iacobaș S, Scemes E, Spray DC. Array analysis of gene expression in connexin43 null astrocytes. *Physiol Genomics* (in revision).
- Dermietzel R, Gao Y, Scemes E et al. Connexin43 null mice reveal that astrocytes express multiple connexins. *Brain Res Rev* 2000; 32: 45-56.
- Iacobaș DA, Urban M, Iacobaș S, Spray DC. Alterations of nonjunctional genes expression in connexin43 null mouse brain. *Brain Res* (submitted)
- Suadicani SO, Vink MJ, Spray DC. Slow intercellular Ca²⁺ signaling in wild-type and Cx43-null neonatal mouse cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H3076-H3088.
- Iacobaș DA. Coordinated transcriptomics and Theory of Genomic Pathology as new tools in drug discovery. *Future Drug Discovery* 2002; 110-113.
- Iacobaș DA. Exploring the gene expression. In: Iacobaș DA editor. *Ideas and Methods in the Physics of Living*. Constanța: Tilia Press Intl, 2000, 273-305.
- Iacobaș DA, Urban M, Iacobaș S, Spray DC. New protocol in spotting microarray technique. *Rom J Physiol* 2000; 37 (1-4): 69-80.
- Iacobaș DA, Urban M, Massimi A, Spray DC. Improved procedures to mine data obtained from spotted cDNA arrays. *J Biomol Tech* 2002; 13 (1): 5-19.
- Iacobaș DA, Urban M, Massimi A, Iacobaș S, Spray DC. Hits and misses from gene expression ratio measurements in cDNA microarray studies. *J Biomol Tech* 2002; 13 (3): 143-157.
- Reaume AG, de Sousa PA, Kulkarni S et al. Cardiac malformation in neonatal mice lacking connexin43. *Science* 1995; 267: 1831-1834.
- Iacobaș DA, Urban M, Iacobaș S, Spray DC. The "patholog" of the genes expression profile in evaluating the ecotoxin effects. *Advances in Ecological Sci* 2001; 10: 733-742.
- Choi SJ, Han JH, Roodman GD. ADAM8: a novel osteoclast stimulating factor. *J Bone Miner Res* 2001; 16 (5): 814-822.
- Esparza J, Vilardell C, Calvo J et al. Fibronectin upregulates gelatinase B (MMP-9) and induces coordinated expression of gelatinase A (MMP-2) and its activator MT1-MMP (MMP-14) by human T lymphocyte cell lines. A process repressed through RAS/MAP kinase signaling pathways. *Blood* 1999; 94 (8): 2754-2766.

PIERDEREA EXPRESIEI RECEPTORILOR HORMONALI DE LA TUMORA PRIMARĂ LA METASTAZA GANGLIONARĂ ÎN CARCINOMUL MAMAR

Corina Cianga¹, P. Cianga², Laurette Cozma³, C. Diaconu⁴, E. Carasevici²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină Stomatologică

1 Disciplina Imunologie

Facultatea de Medicină

2 Disciplina Imunologie

4 Clinica a III-a Chirurgie

3 Institutul de Igienă și Sănătate Publică "Mihai Ciucă" Iași

LOSS OF HORMONAL RECEPTORS EXPRESSION FROM PRIMARY BREAST CARCINOMA TO AXILLARY LYMPH NODES METASTASES. (Abstract): Breast tumors growth is regulated by female sex steroid hormones. The level of the estrogen and progesterone receptors (ER and PR) expression by the malignant cells is important for the evaluation of the tumor prognostic and the benefit of a hormonal therapy. The aim of our study was to identify the expression of estrogen and progesterone receptors in primary breast tumors and in the corresponding axillary lymph nodes metastases, in 24 cases. The results showed that more than 30% of poorly differentiated breast carcinomas lost their expression of hormone receptors from the primary tumors to axillary metastases, an event which can be associated with an aggressive tumoral behaviour and resistance to hormonal therapy. **Key words:** ER, LOSS OF PR EXPRESSION, BREAST CANCER, POOR PROGNOSIS

Valoarea receptorilor hormonal ca markeri prognostici în cancerul mamar a făcut obiectul multor studii. Aproximativ 2/3 din tumori sunt pozitive pentru receptorul estrogenic (ER) și 50-60% sunt pozitive pentru receptorul progesteronic (PR), existând o tendință de asociere a acestor receptori cu leziuni precece, bine diferențiate (1).

Expresia ER și PR în tumorile mamare indică un prognostic favorabil, în termenii supraviețuirii (2,3). Valoarea prognostică a ER se manifestă în special la pacientele care nu prezintă invazie ganglionară (N-) (4), în timp ce expresia PR are valoare prognostică și la pacientele cu metastaze ganglionare (5).

Interesul clinic al evaluării expresiei ER și PR este explicat și de posibilitatea de predicție a răspunsului tumoral la tratament

hormonal. 50-65% din pacientele cu tumori ER+ răspund la terapia hormonală, față de numai 10% dintre cele cu tumori ER- (6). 1/3 din pacientele cu tumori ER+ nu răspund la terapia hormonală, în această situație devenind necesară evaluarea funcționalității receptorului, prin identificarea moleculelor a căror sinteză este indusă de estrogeni (pS2, procatepsina D, diverse proteine de șoc termic). Însăși expresia PR este un martor al funcționalității ER, sinteza sa fiind estrogen-indusă (7).

Studiul prezent urmărește identificarea expresiei ER și PR în tumori mamare primare și la nivelul metastazelor din ganglionii axilari și identificarea unor eventuale modificări în expresia celor două tipuri de receptori între tumora primară și metastaza

ganglionară corespunzătoare.

MATERIAL ȘI METODE

Lotul de studiu a fost reprezentat de 24 de cazuri, diagnosticate cu carcinom mamar și status ganglionar pozitiv, în Clinica a III-a Chirurgie din Spitalul "Sf. Spiridon" Iași. Cazuistica a fost caracterizată din punct de vedere al tipului histologic al tumorii primare (tab. I).

Imunohistochimie. Studiul imunohistochimic a fost realizat pe secțiuni la parafină obținute din nodulii tumorali și din ganglionii limfatici axilari, printr-o tehnică în trei timpi.

După deparafinare, rehidratare și tratare termică în soluție de demascare (Dako Retrieval Target Solution) pentru evidențierea situsurilor antigenice, secțiunile au fost incubate cu anticorpii primari, monoclonali murini anti-ER uman (clona 1D5-Dako) și anti-PR uman (clona PgR 636-Dako), la 4° C, 12 h. A urmat incubarea probelor cu un anticorp secundar biotinitat (LSAB-Dako), 10 minute, la temperatura

camerei, apoi tratarea secțiunilor cu complexul streptavidină-peroxidază (LSAB-Dako). Activitatea enzimatică a fost relevată cu DAB/H₂O₂, 12 minute, urmată de contracolorare cu hematoxilină.

Marcarea pentru receptorii hormonal se relevă prin apariția unui precipitat de culoare brună cu localizare nucleară (fig. 1, 2). Secțiunile au fost investigate cu un microscop optic Nikon și cazurile cu un procent mai mare de 10% nucleu colorat au fost considerate pozitive. În paralel, au fost lucrate probe conform protocolului de lucru, la care anticorpii primari au fost înlocuiți cu anticorpi de același izotip, dar irelevanți ca specificitate, ca martori negativi ai tehnicii.

Analiza statistică. A fost efectuată cu ajutorul testului χ^2 , iar pragul de semnificație statistică (p) a fost stabilit la 0,05.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Distribuția comparativă a pozitivității ER și PR în metastazele axilare în asociere cu cea de la nivelul tumorilor primare (tab.

TABELUL I
Distribuția lotului de studiu în funcție de tipul histologic al tumorii primare

Tipul histologic al tumorii primare	nr. cazuri
carcinom ductal invaziv bine diferențiat	6
carcinom ductal invaziv moderat diferențiat	13
carcinom mixt	5

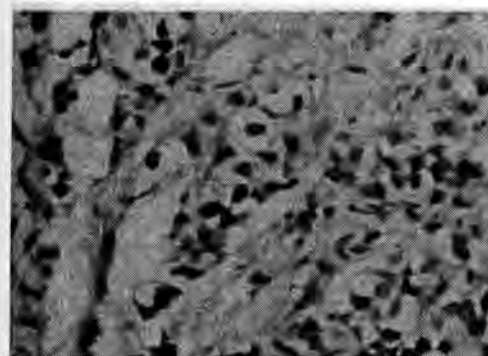


Fig. 1. Carcinom mamar bine diferențiat ER+ (x200)

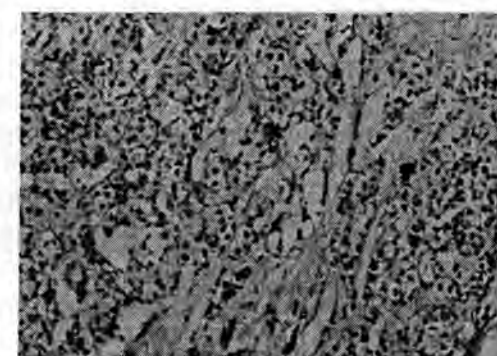


Fig. 2. Colorație pozitivă pentru PR în carcinom mamar (x200)

TABELUL II
Expresia ER și PR în metastazele ganglionare, comparativ cu tumorile primare

	tumora ER- cazuri (%)	tumora ER+ cazuri (%)	tumora PR- cazuri (%)	tumora PR+ cazuri (%)
ganglion ER-	5 (100)	6 (31,58)		
ganglion ER+	0	13 (68,42)		
ganglion PR-			4 (100)	7 (36,84)
ganglion PR+			0	13 (63,16)

II) este semnificativă din punct de vedere statistic, atât pentru expresia ER ($p < 0,05$), cât și pentru cea a PR ($p < 0,01$). Se constată că fenotipul negativ pentru ER și PR al celulelor de la nivelul tumorilor primare se menține și la nivelul celulelor maligne care metastazează în ganglionii axilari.

Atrage atenția situația cazurilor la care tumorile sunt pozitive, în schimb, celulele din metastazele ganglionilor axilari nu mai exprimă ER și/sau PR (tab. II). Explicația ar putea consta în existența unor mecanisme de selectare a celulelor din populația tumorală. Acele celule care nu mai exprimă ER și/sau PR ar putea fi considerate mai puțin dependente de semnalele extracelulare, reprezentate de estrogen și progesteron, ceea ce s-ar traduce printr-o agresivitate crescută și, în consecință, printr-un fenotip invaziv și metastazant mai accentuat.

Aspectul ar putea fi susținut și de faptul că pierderea expresiei ER și PR, în studiul nostru, caracterizează tumorile cu grad mai scăzut de diferențiere celulară (tab. III). În plus, celulele ER-negative și PR-negative ar putea induce apariția unei populații ce-

lulare negative, rezistentă la terapia hormonală. Nu se cunosc cu certitudine mecanismele de selecție, dar cu siguranță, micromediul de dezvoltare a tumorii joacă un rol important. Nu este exclusă nici explicația conform căreia această selecție ar putea reprezenta și rezultatul unei terapii pre-operatorii. Analiza acestui aspect evidențiază că 4 dintre cele 6 cazuri cu tumori primare ER+ și metastaze ganglionare ER- au beneficiat de radio-și/sau chimioterapie pre-operatorii (rezultate neprezentate). Formularea unei concluzii în acest sens, din punct de vedere statistic nu este, însă, posibilă, datorită numărului mic de cazuri.

Modificarea fenotipului expresiei ER și PR, de la pozitiv în tumora primară la negativ în metastaza ganglionară, aspect constatat de noi într-o proporție de 31,58% pentru ER și un procent de 36,84% pentru PR, evidențiază tendința celulelor tumorale de a progresa spre fenotipuri cât mai puțin diferențiate, a căror creștere să fie cât mai puțin dependentă față de semnalele din mediul extracelular și, totodată, se remarcă tendința de a dobândi rezistență la terapia

TABELUL III
Expresia receptorilor hormonal în tumorile primare și metastazele axilare corespunzătoare asociate tipului histologic al tumorilor primare

	T ER+/N ER+	T ER+/N ER-	T ER-/N ER-	T PR+/N PR+	T PR+/N PR-	T PR-/N PR-
carcinom ductal invaziv bine diferențiat (6)	6	0	0	6	0	0
carcinom ductal invaziv moderat diferențiat (13)	5	5	3	5	6	2
carcinom mixt (5)	2	1	2	2	1	2

hormonală, prin inhibarea expresiei receptorilor hormonal.

Rezistența hormonală a celulelor tumorale reduce posibilitățile terapeutice în formele avansate de cancer mamar. Ea presupune că, tumora încetează să mai răspundă la agentul antiestrogenic, practic, ignorându-l. Este posibil ca la nivelul tumorilor ER+ și PR+ să existe o mare heterogenicitate a expresiei receptorilor. O serie de factori externi celulei maligne, printre ei numărându-se, posibil, și tratamentele, ar putea conduce la o selectare și o supraexprimare a populațiilor sărace sau absente în ER și PR, care, în timp, ar putea avea drept consecință instalarea rezistenței la estrogeni și progesteron.

Mult timp, s-a considerat că terapia antiestrogenică în cancerul mamar exercită un efect citostatic, de reducere a proliferării celulare. Tamoxifenul, reprezentantul cel mai utilizat dintre agenții anti-estrogenici, a fost implicat în reducerea riscului de dezvoltare a unei tumori mamare, în prelungirea intervalului de supraviețuire în tumorile mamare diagnosticate precoce și în exercitarea unui efect paleativ în cancerul mamar avansat. Supresia proliferării induse de tamoxifen și mediate de ER a fost demonstrată (8) și se datorează blocării ciclului celular în G_0/G_1 , evidențiat prin redu-

cerea nivelelor celulare a antigenului nuclear de proliferare Ki-67 (9). Studii recente au evidențiat că activarea căilor intracelulare ce duc la moartea prin apoptoză reprezintă un alt mecanism prin care tamoxifenul și alți agenți anti-estrogenici își exercită efectul antiproliferativ (10). Pare, în acest moment, explicabilă tendința tumorilor mamare, fie de a pierde expresia ER, fie de a selecționa variante mutante și nefuncționale, din moment ce receptorul funcțional este capabil să medieze apoptoza.

CONCLUZII

Din analiza rezultatelor noastre putem afirma că tumorile ER- și PR-negative se asociază cu metastaze ganglionare ER- și PR-negative, în timp ce tumorile ER-și PR-pozitive se asociază cu metastaze ganglionare negative în procente de peste 30%. Probabil că în tumora primară, fie sub influența micromediului, fie sub presiunea exercitată de terapiile pre-operatorii, au loc selecții ale celulelor negative, achiziție importantă pentru caracterul agresiv, invaziv și metastazant.

De aceea, considerăm că extinderea investigării expresiei receptorilor hormonal în metastazele din ganglionii axilari ar trebui să se înscrie, de asemenea, în diagnosticul de rutină al unui cancer mamar.

BIBLIOGRAFIE

- Dickson RB, Lippman ME. Cancer of the breast. In: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA editors. *Cancer-Principles and Practice of Oncology, Fifth Edition*, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997, 1541-1557.
- Wittliff JL. Steroid receptors in breast cancer. *Cancer* 1984; 53 (3 Suppl): 630-643.
- Clark GM. Prognostic and predictive factors. In: Harris JR, Editor. *Diseases of the breast, Second Edition*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000, 489-514.
- Allegra JC. Rationales approaches to the hormonal treatment of the breast cancer. *Seminars in Oncology* 1983; 10 (4 suppl): 25-28.
- Brancovic-Magic M, Jancovic R, Neskovic-Konstantinovic Z, Nikolic-Vukosavljevic D. Progesterone receptor status of breast cancer metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 55-60.
- McDonnell DP, Clemm DL, Hermann T. Analysis of the estrogen receptor function in vitro reveals three distinct classes of antiestrogens. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 659-669.

7. Eckert K, Granetzny A, Fischer J, Nexø E, Grosse R. A mr 43,000 epidermal growth factor-related proteins purified from the urine of breast cancer patients. *Cancer Res* 1990; 50 (3): 642-647.
8. Sutherland RL, Reddel RR, Green MD. Effects of oestrogen on cell proliferation and cell cycle kinetics. A hypothesis on the cell cycle effects of anti-oestrogens. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19 (3): 307-318.
9. DeFriend DJ et al. Investigation of a new pure antioestrogen (ICI 182780) in women with primary breast cancer. *Cancer Res* 1994; 54 (2): 408-414.
10. Ellis PA et al. Induction of apoptosis by tamoxifen and ICI 182780 in primary breast cancer. *Int J Cancer* 1997; 72 (4): 608-613.

NOUTĂȚI

ADMINISTRAREA SELEGILINEI DETERMINĂ O INHIBARE REDUSĂ A ACTIVITĂȚII MONOAMINOXIDAZEI INTESTINALE ȘI HEPATICE

Selegilina, substanță cu acțiune inhibitorie a monoaminoxidazei (MAO), a fost administrată la porcușorii de Guineea, sub forma unui sistem transdermic din polimer acrilic. Selegilina administrată pe această cale, inhibă preferențial MAO cerebrală, iar doza eficientă 50 este de 7,5 ori mai mică decât cea care inhibă MAO intestinală și nu afectează enzima hepatică. Administrarea substanței pe cale orală determină inhibiția în proporții aproximativ egale a MAO cerebrale, intestinale și hepatice. Rezistența enzimei hepatice la inhibiția prin selegilin se explică prin turnover-ul rapid al acesteia, de 3 ori mai mare decât pentru enzima cerebrală. În același timp cantitatea de substanță activă la nivel hepatic este foarte mică datorită metabolizării sub acțiunea citocromului P₄₅₀. Inhibarea enzimei intestinale și hepatice este responsabilă de interacțiunile și reacțiile adverse produse la asocierea selegilinei cu medicamente sau substanțe metabolizate sub acțiunea MAO, în special cu tiramina prezentă în alimentele fermentate (Mawhinney M, Cole D, Azzaro AJ. Daily transdermal administration of selegiline to guinea-pigs preferentially inhibits monoamine oxidase activity in brain when compared with intestinal and hepatic tissues. *J Pharm Pharmacol* 2003; 55 (1): 27-34).

Cornelia Mircea

SUPRAVEGHEREA RĂSPUNSULUI VIRUSOLOGIC LA PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ C TRATAȚI CU INTERFERON

Modalitatea standard pentru determinarea răspunsului virusologic susținut la pacienții tratați pentru hepatită cronică virală C o constituie negativarea ARN-VHC la 24 săptămâni după tratament complet. Au fost evaluați 1441 pacienți care au primit timp de 48 săptămâni un tratament standard sau Interferon pegylat-2a. ARN-VHC a fost determinat prin PCR, înainte de începerea tratamentului, la fiecare 4 săptămâni în timpul terapiei și la 24 săptămâni postterapeutic. Răspunsul susținut după terminarea tratamentului complet s-a înregistrat la 624 și, respectiv, 342 pacienți. Pentru toate tipurile de tratament recăderea s-a produs, cel mai frecvent, în săptămânile 52 și 56, și apărând rar după săptămâna 60. Doar 6 pacienți din cei 348 bolnavi evaluați (2%) au devenit ARN-VHC pozitivi între săptămânile 60 și 72. Analiza criteriilor de bază nu a putut identifica un set specific de parametri asociați cu recăderea precoce. Concluzii: Aceste date sugerează că determinarea nivelului ARN-VHC la 12 săptămâni postterapie poate fi suficientă pentru stabilirea managementului majorității pacienților cu tratament standard sau Interferon pegylat-2a. (Zeuzem S, Heathcote E J, Shiffman M L et al, Twelve weeks of follow-up is sufficient for the determination of sustained virologic response in patients treated with interferon for chronic hepatitis C. *J Hepatology* 2003; 39 (1): 106-111).

Gabriela Balan

FEBRA DE ORIGINE NECUNOSCUTĂ. I. ETIOLOGIE STUDIUL PROSPECTIV MULTICENTRIC PE 164 DE PACIENȚI

C. Băicuș^{1,2}, H.D. Boloșiu³, C. Tănăsescu¹, Anda Băicuș⁴

Spitalul Colentina București

1 Clinica Medicală

2 Unitatea de Cercetare Clinică RECIF

(Réseau d'Epidémiologie Clinique International Francophone) București

Spitalul Județean Cluj

3 Clinica Medicală-Reumatologie

4 Institutul „I. Cantacuzino” București

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN: I. ETIOLOGY. A PROSPECTIVE MULTICENTER STUDY ON 164 PATIENTS (Abstract): **Background:** The spectrum of fever of unknown origin seems to be determined by geographic and economic factors, and it appears to change in time. Excepting a small retrospective study, no other study on fever of unknown origin has been performed in Central or Eastern Europe. **Methods:** A multicenter cohort study was carried out on 164 consecutive patients who met the classic, modified criteria of fever of unknown origin. The study lasted 2 years (1997 - 1998) and included a follow-up period of another 2 years. **Main outcome measured:** The final diagnosis at the end of follow-up. **Results:** 74 (45%) patients had infections (tuberculosis: 27 patients, 16%), 41 patients (25%) had neoplasms, 30 (18%) had non-infectious inflammatory diseases, three (2%) drug fever, and four (2%) other causes. The etiology remained obscure for 12 patients (7%). **Conclusions:** Infections represent the most important etiology, among them predominating tuberculosis. **Key words:** MULTICENTER COHORT; ETIOLOGY; FEVER OF UNKNOWN ORIGIN

Febra de origine necunoscută (FON) este greu de diagnosticat. Ea a fost definită ca o boală în care temperatura rectală depășește 38,3°C de cel puțin trei ori, cu durată de peste 3 săptămâni și la care nu se ajunge la diagnosticul etiologic după o săptămână de investigații intensive (1). De-a lungul timpului și în diverse zone ale lumii au fost efectuate multe studii prospective asupra FON utilizând această definiție (2,3, 4,5,6,7,8,9,10), iar altele au folosit criterii diferite. Spectrul etiologic pare a fi determinat de factori geografici și economici, și se modifică în timp (13).

Cu excepția unui studiu retrospectiv dintr-un spital regional din Ungaria (11), nu a mai fost efectuat nici un studiu asupra

FON în Europa Centrală și de Est. Cunoașterea spectrului etiologic al FON în România poate determina creșterea randamentului investigațiilor acestui grup de boli, prin căutarea etiologiilor celor mai frecvente. Pentru a afla care sunt etiologiile mai frecvente ale FON în România, am efectuat un studiu multicentric de cohortă cu o urmărire de 2 ani.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost solicitate să participe la studiu 37 de clinici universitare de medicină internă și boli infecțioase (de îngrijire secundară și terțiară) din toate regiunile țării; dintre acestea, nouă au acceptat. Pe parcursul celor doi ani de studiu (ianuarie

1997 - decembrie 1998) au fost incluși 164 de pacienți, care au fost urmăriti apoi timp de 2 ani prin apeluri telefonice de la centrul coordonator către medicii curanți sau pacienții înșiși.

Criteriile de includere au fost: 1) vârsta > 18 ani; 2) febră de cel puțin 3 săptămâni; 3) febră > 38.3°C de cel puțin două ori; 4) absența sugestiilor diagnostice (ipoteze diagnostice) după anamneză, examenul clinic și o serie de investigații screening (12); și 5) ipoteza diagnostică inițială (apărută după anamneză, examenul clinic și seria de investigații screening) neconfirmată după investigațiile adecvate (o listă de sugestii a fost furnizată) (12). Pentru a fi incluși, pacienții trebuiau să îndeplinească criteriile 1-3 și 4 sau 5.

Criteriile de excludere au fost: 1) terapie imunosupresoare în ultimele două luni sau numărul de granulocite < 1000/mm³ indiferent de cauză; 2) infecție cunoscută cu HIV; 3) confirmarea ipotezei diagnostice inițiale sugerate de anamneză, examenul clinic și/sau investigațiile screening.

Anamneza și examenul fizic detaliate au fost efectuate urmărind chestionare standard, care au fost astfel completate prospectiv, la fel ca și chestionarele privind rezultatele investigațiilor de laborator. Atunci când nu apărea nici o ipoteză diagnostică, erau recomandate două serii de investigații (12).

REZULTATE

Au fost incluși 164 de pacienți (85 femei, 71 bărbați) care au îndeplinit criteriile pentru FON. Vârsta lor medie a fost de 46,3 ani (mediana 46 ani, limitele 18-78 ani).

93 de pacienți (57%) au fost dirijați de medicul de familie, iar 71 (43%) fuseseră deja supuși unor investigații mai mult sau mai puțin extinse înainte de internarea în care au fost incluși în studiu. Pacienții se aflau după o medie de 97,73 zile de la

debutul FON (mediana 49 zile, limitele 3 zile-3 ani). Urmărirea medie a fost de 19,5 luni (mediana 22, limitele 1-24 luni). 124 de pacienți (75,6%) au fost urmăriti timp de 24 de luni. Pentru 33 (20%) de pacienți urmărirea a fost mai scurtă de 6 luni. Urmărirea celor 38 (23%) de pacienți care au decedat a fost considerată ca fiind de 24 de luni.

Pacienții au fost spitalizați un total de 3343 zile, cu o medie de 21 zile (mediana 19 zile, extremele 5-69 zile).

133 pacienți (83%) au avut febră continuă, iar 27 (17%) au avut febră recurentă, ultima fiind definită ca cel puțin două episoade de febră cu intervale de minimum 48 de ore de afebrilitate.

Ca spectru etiologic, 74 de pacienți (45%, CI: 37-53%) au avut infecții, 41 de pacienți (25%, CI: 18,7-32,4%) boli neoplazice, 30 de pacienți (18%, CI: 12,8-25,2%) boli inflamatorii neinfecțioase, 3 pacienți (2%, CI: 0,4-5,7%) febră medicamentoasă, 4 pacienți (2%, CI: 0,8-6,5%) au avut alte cauze, iar la 12 pacienți (7%, CI: 4-12,7%) etiologia a rămas obscură. Dintre cei 74 de pacienți cu FON de etiologie infecțioasă, la 6 diagnosticul s-a pus prin probă terapeutică (la 2: antibioterapie cu spectru larg, netuberculostatică, iar la 4: tratament tuberculostatic) (tab. I).

DISCUȚII

A fost efectuat un studiu de cohortă multicentric, în ideea obținerii unui eșantion de FON reprezentativ pentru România. Nu am reușit să includem toți pacienții cu FON din România, ca în cazul studiului lui Kleijn în Olanda (9), deși au fost invitate să participe toate spitalele universitare. Totuși, este primul studiu prospectiv, multicentric pe această temă din România și au fost incluși pacienți din toate zonele geografice.

Având în vedere faptul că numai o parte dintre clinicile contactate au inclus

TABELUL I
Diagnosticul final la cazurile cuprinse în studiu

	Frecvență	Procentaj	Procentaj cumulat
Limfom malign nonHodgkinian	15	9.1	9.1
FON	12	7.3	16.5
TBC pulmonară	8	4.9	40.9
Endocardită infecțioasă	8	4.9	21.3
Pielonefrită acută	8	4.9	26.2
Leucemia acută	8	4.9	36.0
Lupus eritematos sistemic	8	4.9	31.1
Arterită cu celule gigante	7	4.3	45.1
Boală Hodgkin	6	3.7	48.8
TBC renală	4	2.4	51.2
TBC (probă terapeutică)	4	2.4	53.7
Febră tifoidă	4	2.4	56.1
Boală Still a adultului	4	2.4	58.5
Dermatomiozită	4	2.4	61.0
TBC genitală	3	1.8	62.8
Parodontită apicală cronică	3	1.8	64.6
TBC intestinală	2	1.2	65.9
TBC ganglionară	2	1.2	67.1
TBC hepatosplenic	2	1.2	68.3
FON-infecțioasă (probă terapeutică)	2	1.2	69.5
Infecție urinară	2	1.2	70.7
HIV	2	1.2	72.0
SIDA. Pneumonie pneumocystis	2	1.2	73.2
Encefalită. LES	2	1.2	74.4
Pielonefrită cronică	2	1.2	75.6
Pneumonie	2	1.2	76.8
Colecistită	2	1.2	78.0
Septicemie stafilococică; Neo pulmonar	2	1.2	79.3
Infecție cu Mycoplasma	2	1.2	80.5
Toxoplasmoza	2	1.2	81.7
Infecție cu citomegalovirus	2	1.2	82.9
NEO PULMONAR + PNEUMONIE	2	1.2	84.1
Neo gastric + meta hepatice	2	1.2	85.4
Neo renal	2	1.2	86.6
Tumora suprarenală	2	1.2	87.8
Sarcom	2	1.2	89.0
Sdr. Overlap	2	1.2	90.2
Crioglobulinemie	2	1.2	91.5
Polimiozită	2	1.2	92.7
Hipertiroidie	2	1.2	93.9
Nevroză	2	1.2	95.1
TBC bronșică	1	.6	95.7
TBC suprarenale	1	.6	96.3
Neo pulmonar celule mici; IgD; crioglobuline	1	.6	97.0
Neo pulmonar celule mici	1	.6	97.6
Artrită reumatoidă + vasculită	1	.6	98.2
Febră la Unasyn	1	.6	98.8
Febră la estrogeni	1	.6	99.4
Febră post penicilică	1	.6	100.0
Total	164	100.0	

1997 - decembrie 1998) au fost incluși 164 de pacienți, care au fost urmăriti apoi timp de 2 ani prin apeluri telefonice de la centrul coordonator către medicii curanți sau pacienții înșiși.

Criteriile de includere au fost: 1) vârsta > 18 ani; 2) febră de cel puțin 3 săptămâni; 3) febră > 38.3°C de cel puțin două ori; 4) absența sugestiilor diagnostice (ipoteze diagnostice) după anamneză, examenul clinic și o serie de investigații screening (12); și 5) ipoteza diagnostică inițială (apărută după anamneză, examenul clinic și seria de investigații screening) neconfirmată după investigațiile adecvate (o listă de sugestii a fost furnizată) (12). Pentru a fi incluși, pacienții trebuiau să îndeplinească criteriile 1-3 și 4 sau 5.

Criteriile de excludere au fost: 1) terapie imunosupresoare în ultimele două luni sau numărul de granulocite < 1000/mm³ indiferent de cauză; 2) infecție cunoscută cu HIV; 3) confirmarea ipotezei diagnostice inițiale sugerate de anamneză, examenul clinic și/sau investigațiile screening.

Anamneza și examenul fizic detaliate au fost efectuate urmărind chestionare standard, care au fost astfel completate prospectiv, la fel ca și chestionarele privind rezultatele investigațiilor de laborator. Atunci când nu apărea nici o ipoteză diagnostică, erau recomandate două serii de investigații (12).

REZULTATE

Au fost incluși 164 de pacienți (85 femei, 71 bărbați) care au îndeplinit criteriile pentru FON. Vârsta lor medie a fost de 46,3 ani (mediana 46 ani, limitele 18-78 ani).

93 de pacienți (57%) au fost dirijați de medicul de familie, iar 71 (43%) fuseseră deja supuși unor investigații mai mult sau mai puțin extinse înainte de internarea în care au fost incluși în studiu. Pacienții se aflau după o medie de 97,73 zile de la

debutul FON (mediana 49 zile, limitele 3 zile-3 ani). Urmărirea medie a fost de 19,5 luni (mediana 22, limitele 1-24 luni). 124 de pacienți (75,6%) au fost urmăriti timp de 24 de luni. Pentru 33 (20%) de pacienți urmărirea a fost mai scurtă de 6 luni. Urmărirea celor 38 (23%) de pacienți care au decedat a fost considerată ca fiind de 24 de luni.

Pacienții au fost spitalizați un total de 3343 zile, cu o medie de 21 zile (mediana 19 zile, extremele 5-69 zile).

133 pacienți (83%) au avut febră continuă, iar 27 (17%) au avut febră recurentă, ultima fiind definită ca cel puțin două episoade de febră cu intervale de minimum 48 de ore de afebrilitate.

Ca spectru etiologic, 74 de pacienți (45%, CI: 37-53%) au avut infecții, 41 de pacienți (25%, CI: 18,7-32,4%) boli neoplazice, 30 de pacienți (18%, CI: 12,8-25,2%) boli inflamatorii neinfecțioase, 3 pacienți (2%, CI: 0,4-5,7%) febră medicamentoasă, 4 pacienți (2%, CI: 0,8-6,5%) au avut alte cauze, iar la 12 pacienți (7%, CI: 4-12,7%) etiologia a rămas obscură. Dintre cei 74 de pacienți cu FON de etiologie infecțioasă, la 6 diagnosticul s-a pus prin probă terapeutică (la 2: antibioterapie cu spectru larg, netuberculostatică, iar la 4: tratament tuberculostatic) (tab. I).

DISCUȚII

A fost efectuat un studiu de cohortă multicentric, în ideea obținerii unui eșantion de FON reprezentativ pentru România. Nu am reușit să includem toți pacienții cu FON din România, ca în cazul studiului lui Kleijn în Olanda (9), deși au fost invitate să participe toate spitalele universitare. Totuși, este primul studiu prospectiv, multicentric pe această temă din România și au fost incluși pacienți din toate zonele geografice.

Având în vedere faptul că numai o parte dintre clinicile contactate au inclus

TABELUL I
Diagnosticul final la cazurile cuprinse în studiu

	Frecvență	Procentaj	Procentaj cumulat
Limfom malign nonHodgkinian	15	9.1	9.1
FON	12	7.3	16.5
TBC pulmonară	8	4.9	40.9
Endocardită infecțioasă	8	4.9	21.3
Pielonefrită acută	8	4.9	26.2
Leucemia acută	8	4.9	36.0
Lupus eritematos sistemic	8	4.9	31.1
Arterită cu celule gigante	7	4.3	45.1
Boală Hodgkin	6	3.7	48.8
TBC renală	4	2.4	51.2
TBC (probă terapeutică)	4	2.4	53.7
Febră tifoidă	4	2.4	56.1
Boală Still a adultului	4	2.4	58.5
Dermatomiozită	4	2.4	61.0
TBC genitală	3	1.8	62.8
Parodontită apicală cronică	3	1.8	64.6
TBC intestinală	2	1.2	65.9
TBC ganglionară	2	1.2	67.1
TBC hepatosplenic	2	1.2	68.3
FON-infecțioasă (probă terapeutică)	2	1.2	69.5
Infecție urinară	2	1.2	70.7
HIV	2	1.2	72.0
SIDA. Pneumonie pneumocystis	2	1.2	73.2
Encefalită. LES	2	1.2	74.4
Pielonefrită cronică	2	1.2	75.6
Pneumonie	2	1.2	76.8
Colecistită	2	1.2	78.0
Septicemie stafilococică; Neo pulmonar	2	1.2	79.3
Infecție cu Mycoplasma	2	1.2	80.5
Toxoplasmoza	2	1.2	81.7
Infecție cu citomegalovirus	2	1.2	82.9
NEO PULMONAR + PNEUMONIE	2	1.2	84.1
Neo gastric + meta hepatice	2	1.2	85.4
Neo renal	2	1.2	86.6
Tumora suprarenală	2	1.2	87.8
Sarcom	2	1.2	89.0
Sdr. Overlap	2	1.2	90.2
Crioglobulinemie	2	1.2	91.5
Polimiozită	2	1.2	92.7
Hipertiroidie	2	1.2	93.9
Nevroză	2	1.2	95.1
TBC bronșică	1	.6	95.7
TBC suprarenale	1	.6	96.3
Neo pulmonar celule mici; IgD; crioglobuline	1	.6	97.0
Neo pulmonar celule mici	1	.6	97.6
Artrită reumatoidă + vasculită	1	.6	98.2
Febra la Unasyn	1	.6	98.8
Febră la estrogeni	1	.6	99.4
Febra post penicilină	1	.6	100.0
Total	164	100.0	

TABELUL II
Spectrul etiologic al FON în seria de față, comparativ cu seriile prospective cu cel puțin 100 cazuri (%)

CATEGORIE DIAGNOSTICĂ	SERII MAI VECII			SERII NOI			
	Petersdorf 1961 n = 100 USA multicentric	Larson 1982 n = 105 USA multicentric	Barbado 1984 n = 133 Spania monocentric	Knockaert 1992 n = 199 Belgia monocentric	de Kleijn 1997 n = 167 Olanda multicentric	Kejariwal 2001 n = 100 India monocentric	2002, n = 164 România multicentric
Infecție	36	30	32	22,7	25,7	53	45,1
Cancer	19	31	20	7	12,6	17	25
Boală inflamatorie neinfecțioasă	19	15	16	23,1	24	13	18,3
Colagenoză	13	5	3	8,5	11,4	9	12,8
Vasculită	2	4	11	10,8	8,4	2	5,4
Boală granulomatoasă	4	8	2	4	4,2	2	0
Febură medicamentoasă	1	0	0	3	1,8	1	1,8
Febură facticială	3	3	4	3,5	1,2	0	0
Diverse	15	8	7	15,1	4,8	2	2,4
FON	7	13	21	25,6	29,9	14	7,3

pacienți, iar la acestea nu știm câți dintre pacienții cu FON au scăpat includerii, sunt inevitabile erori sistematice de includere. De altfel, repartitia pe zone geografice nu este omogenă, Bucureștiul incluzând 60% dintre pacienți.

Fiind un studiu multicentric, este inevitabilă heterogenitatea clinicilor participante (de altfel, există heterogenitate și diferențe chiar la nivelul medicilor). La aceasta, dacă adăugăm heterogenitatea etiologiilor FON (peste 200 de etiologii), este ușor de imaginat cât de mare este dificultatea unui studiu în acest domeniu.

De Kleijn (9) a redus heterogenitatea inter-investigator văzând ea însăși toți pacienții incluși în studiu, în fiecare din cele 8 centre olandeze participante, la scurt timp după internare și la externare, când a participat la stabilirea diagnosticului (practic, a examinat personal toți pacienții cu FON din Olanda timp de doi ani). În plus, s-a folosit de chestionare structurate, destul de detaliate.

Noi nu am putut vedea pacienții incluși în alte centre. Pentru a scădea heterogenitatea abordării diagnostice și, în același timp, în încercarea ambițioasă de a sugera medicului tratant o orientare diagnostică după simpla completare a unor chestionare complexe, am conceput respectivele fișe de evaluare.

Deoarece algoritmul diagnostic nu a fost cel potrivit pentru descoperirea etiologiei (acest lucru neîntâmplându-se neapărat datorită unei eventuale incompetențe a medicului, ci pur și simplu datorită dificultății domeniului) am ales singurul *gold standard* diagnostic posibil în acest caz, evoluția pacientului timp de doi ani, considerând că în acest timp, în general, pot să devină evidente etiologiile grave (îndeosebi infecții și cancere) care nu au putut fi diagnosticate de la început.

Spectrul etiologic al febrei de origine necunoscută în România respectă trepidul

clasic (infecții, boli neoplazice și inflamații neinfecțioase) prezente în toate celelalte studii, dar cu primele două duble ca frecvență față de cele mai importante studii occidentale recente (7,8,9), proporțiile fiind echivalente studiilor occidentale mai vechi (1,2,3,4,5) sau din țările în curs de dezvoltare (10) (tab. II).

Procentul de pacienți rămas nediagnosticat este mult mai mic față de studiile occidentale actuale, prin două mecanisme: 1) datorită urmăririi eficiente în studiul nostru (urmărirea medie: 19,5 luni, mediana: 22 de luni), o parte dintre pacienții rămași inițial ca FON fiind diagnosticați pe parcurs; 2) prin diagnosticarea inițială mai eficientă în studiile occidentale, astfel încât o bună parte dintre pacienți nu se vor mai încadra în categoria FON, implicit proporția de pacienți care oricum ar fi rămas cu FON nediagnosticată devenind mai mare în acele studii.

În plus, deși o bună parte dintre pacienți veneau după investigații în alte centre spitalicești, majoritatea nu au fost supuși decât unor evaluări sumare pe parcursul spitalizărilor anterioare.

Datorită incidenței mari în țara noastră, tuberculoza (pulmonară și extrapulmonară) reprezintă etiologia cea mai frecventă (16,5% din cazuri, CI: 11-23%), spre deosebire de țările vestice, în care tuberculoza este semnalată în cazul pacienților imunodeprimați, dar ea apare cu o frecvență mai mică decât în studiul recent al lui Kejariwal în India, unde tuberculoza reprezintă 37% dintre cazurile cu FON (10).

Pe locul doi s-au aflat limfoamele, cu 21 de cazuri (13%, CI: 8,2-19,1%). Neoplaziile, în totalitate, cu 25%, reprezintă dublul proporției din celelalte 2 studii europene (7,9), fiind la nivelul studiilor mai vechi (1,4,5).

Incidența neoplaziilor a scăzut în ultimul timp datorită introducerii unor metode imagistice care reușesc diagnosticarea lor

în fazele inițiale (prima săptămână), astfel încât pacienții nu mai ajung să fie incluși în categoria FON (nu mai îndeplinesc al treilea criteriu al lui Petersdorf). Procentajul mai mare găsit în România arată că aici accesibilitatea la aceste metode diagnostice (tomografia computerizată, chiar și ecografia) este încă redusă.

Din acest motiv, este greu de presupus că, dimpotrivă, în seria noastră nu găsim abcse intraabdominale pentru că ele ar fi fost deja diagnosticate în prima săptămână de investigații, cum se întâmplă în seriile occidentale; credem că lipsa lor este pur și simplu rezultatul întâmplării, sau al unor erori sistematice de selecție.

În studiul nostru apar mai multe colagenoze (13%, din care 5% lupus eritematos sistemic) datorită accesibilității scăzute la teste serologice specifice care precizează diagnosticul acestei afecțiuni.

După cum se știe, majoritatea etiologiilor FON sunt reprezentate nu de boli rare, ci de boli comune cu manifestări atipice. Confirmarea se găsește și în studiul nostru, unde nu găsim boli rare printre etiologii.

În seria noastră nu a apărut nici o boală granulomatoasă (granulomatoza Wegener, sarcoidoză, hepatită sau boală intestinală inflamatorie).

CONCLUZII

Spectrul etiologic al febrei de origine necunoscută în România respectă trepidul clasic: infecții, boli neoplazice și inflamații neinfecțioase. Primele două etiologii au o frecvență dublă în studiul nostru, comparativ cu frecvența din cele mai importante două studii europene recente și cu frecvența apropiată de studiile vestice vechi și studiile din țările în curs de dezvoltare; cea mai frecventă etiologie a fost reprezentată de tuberculoză, datorită incidenței ei crescute în România; neoplaziile solide au fost mult mai frecvente decât în vestul Eu-

ropei, datorită accesibilității scăzute la mijloace diagnostice actuale (tomografia computerizată) în prima săptămână. Procentul de pacienți rămas nediagnosticat este mult mai mic, pe de o parte datorită investigării insuficiente în prima săptămână (fapt ce a dus la clasificarea ca FON a unor cazuri care ar fi trebuit rezolvate de la început), iar pe de altă parte datorită urmăririi eficiente timp de doi ani.

Grupul pentru Studiul Febrei de Origine Necunoscută în România: București: C. Băicuș, C. Tănăsescu, I. Matei, A. Haidar, R. Voiosu, Spitalul Colentina; E. Ceașu, P. Calistru, C. Cristea, Spitalul de Boli Infecțioase V. Babeș; A. Băicuș, Institutul I. Cantacuzino; Cluj: H.D. Boloșiu, M. Stoicescu, Spitalul Județean; Iași: V. Luca, Spitalul de Boli Infecțioase; A. Cosovanu, Spitalul Sf. Spiridon; Timișoara: D. Stănescu, Spitalul de Boli Infecțioase; Sibiu: M. Deac, C. Beca, C. Cipăian, M. Grecu, D. Vulcu, Spitalul Județean; Brașov: E. Gheorghiu, I. Brumaru, G. Vulcan, Spitalul Județean; Târgu Mureș: E. Carașca, D. Pop Petre, Spitalul Județean.

BIBLIOGRAFIE

1. Petersdorf RG, Beeson P. Fever of unexplained origin: report of 100 cases. *Med* 1961; 40: 1-30.
2. Gleckman RA, Crowley M, Esposito A. Fever of unknown origin: a view from the community hospital. *Am J Med Sci* 1977; 274: 21-25.
3. Howard P, Hahn H, Palmer RL, Hardin WJ. Fever of unknown origin: a prospective study of 100 patients. *Texas Med* 1977; 73: 56-59.
4. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. *Med* 1982; 61: 269-292.
5. Barbado FJ, Vazquez JJ, Pena JM, Arnalich F, Ortiz-Vazquez J. Pyrexia of unknown origin: changing spectrum of diseases in two consecutive series. *Postgrad Med J* 1992; 68: 884-887.
6. Kazanjian PH. Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. *Clin Infect Dis* 1992; 15 (6): 968-973.
7. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. *Arch Int Med* 1992; 153: 52-55.
8. Shoji S, Imamura A, Imai Y et al. Fever of unknown origin: a review of 80 patients from the Shin'etsu area of Japan from 1986-1992. *Int Med* 1994; 33 (2): 74-76.
9. de Kleijn EMHA, Vandenbroucke JP, van der Meer JWM and the Netherlands FUO study Group. Fever of unknown origin (FUO) I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Med* 1997; 76: 392-400.
10. Kejariwal D, Sarkar N, Chakraborti SK, Agarwal V, Roy S.: Pyrexia of unknown origin: a prospective study of 100 cases. *J Postgrad Med* 2001; 47 (2): 104-107.
11. Almasi I, Ternak G. Differential diagnosis in patients with fever at the department for infectious diseases of a county hospital. *Orvosi Hetilap* 1993; 133: 159-162.
12. Băicuș C, Boloșiu HD, Tănăsescu C, Băicuș A and the GSFONR. Fever of unknown origin – predictors of outcome. A prospective multicenter study on 164 patients. *Eur J Int Med* 2003.
13. Gelfand JA. Fever of unknown origin. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th edition, McGraw-Hill, 2001, 804-809.

EFECTELE TERAPIEI HIPOLIPEMIANTE ASUPRA UNUI LOT DE BOLNAVI CU DIABET ZAHARAT ȘI OBEZITATE

Didona Ungureanu¹, Adorata Coman², Mihaela Maftel¹,
Irina Popovici¹, Anca Artenie³, R. Artenie⁴

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Disciplina de Biochimie

2 Disciplina Ambulator Adult

Spitalul Clinic nr.2 "C.I. Parhon" Iași

3 Clinica a IV-a Medicală

Spitalul Clinic Universitar "Sf. Spiridon" Iași

4 Clinica a III-a Medicală

HYPOLIPEMIC THERAPY EFFECTS ON PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND OBESITY (Abstract): Fibrates are hypolipemic agents used in noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) because these drugs have no influence on glycemia control. The efficiency of fenofibrate (Lipanthyl[®]) was studied in a group of 22 subjects, 30-70 years, obese (body mass index- BMI over 30kg/m²) or overweight (BMI= 28-30kg/m²) with hypertension or/ and diabetes. All the patients received 200mg fenofibrate daily, for 6 month, and they had a hypocaloric diet. We measured seric lipids. The results were compared with a control group (20 normal subjects). Under treatment, atherogenic lipids (total cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides) had significantly decreased (p<0.05) and antiatherogenic fraction (HDL-cholesterol) significantly increased (p<0.05) compared to initial values. In the mean time, the BMI has significantly decreased under fenofibrate treatment, this body mass loss having a positive influence on lipid metabolism. We observed a better therapeutically response in obese patients vs. the overweight ones, probably due to a higher prevalence of the hypertension in the second subgroup. In conclusion fenofibrate is the drug which can be choose in diabetic dyslipidemia without cardiac disease. **Key words:** FENOFIBRATE, OBESITY, DIABETES MELLITUS

Derivații acidului fibric - fibrații (gemfibrozil, fenofibrat, bezafibratul) sunt agenți eficienți hipolipemianți în diabetul zaharat noninsulinodependent (DZNI) (1) deoarece aceste droguri nu interferează cu controlul statusului glicemic. Intervin în scăderea trigliceridelor (TG) și VLDL-TG, a colesterolului total (CT) și în creșterea HDL-colesterolului (HDL-C). De asemenea, fibrații cresc numărul particulelor LDL cu diametru mare, în defavoarea particulelor LDL mici, dense. În studiul de față s-au urmărit lipidele serice ale unui lot de subiecți obezi

(indicele de masă corporală – IMC peste 30kg/m²) sau supraponderali (IMC = 28÷30kg/m²), cu hipertensiune arterială (HTA) și/ sau DZNI tratați timp de 6 luni cu fenofibrat și regim hipocaloric. Rezultatele au fost comparate cu un lot martor.

MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul de studiu a fost realizat din 22 subiecți (6 bărbați și 16 femei), cu vârsta cuprinsă între 30 și 72 ani, cu dislipidemie (CT > 220 mg%, TG > 150mg%), obezi (IMC > 30kg/m²) sau supraponderali (IMC

= $28 \div 30 \text{ kg/m}^2$). Dintre factorii de risc aterogeni, 14 subiecți (63%) prezintă DZNID, iar 16 subiecți (72%) sunt hipertensivi.

Lotului cu dislipidemie i s-a administrat fenofibrat 200mg/zi, timp de 6 luni, indicându-li-se și un regim alimentar hipocaloric -1500cal/zi.

Pacienților li s-au prelevat 2 probe de sânge - la momentul inițial și la 6 luni după tratament pentru evaluarea lipidelor serice. Glicemia și transaminazele cât și starea clinică au fost urmărite lunar. În cursul tratamentului glicemia s-a menținut între 1-1,4 g/l iar transaminazele au prezentat valori între 20-30U/l, deci în cursul tratamentului nu s-au înregistrat fenomene de liză hepatică.

Lotul martor a fost realizat din 20 de subiecți (12 bărbați și 8 femei), cu vârsta cuprinsă între 30 și 60 de ani, normoponderali (IMC = $24 \div 28 \text{ kg/m}^2$), clinic sănătoși, care timp de 6 luni au avut o alimentație normocalorică în funcție de activitatea prestată.

Probele biochimice - CT, TG; HDL-C, glicemia și transaminazele s-au lucrat cu kituri comerciale de la firma Biosystems. LDL-C s-a calculat folosindu-se formula Friedewald. Lipidele totale (LT) serice s-au dozat cu reactiv fosfovanilinic.

Rezultatele au fost prelucrate statistic folosindu-se testul t Student pentru compararea a două loturi sau testul „One Way

Anova” când s-au comparat mai mult de două loturi. S-au considerat diferențe semnificative statistic la valori ale lui $p < 0,05$.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Comparându-se valorile lipidelor serice ale subiecților din lot la momentul inițial și după 6 luni de tratament (fig. 1), se constată valori semnificativ crescute ale pacienților luați în studiu la momentul inițial față de momentul final și față de martori.

Astfel, în momentul inițial LT erau semnificativ crescute ($p < 0,05$) (tab. I) prin creșterea atât a CT cât și a TG. Pe fracțiuni LDL-C era semnificativ crescut ($p < 0,05$), iar HDL-C semnificativ scăzut, astfel încât raportul de aterogenitate CT/HDL-C = 7,56 este crescut (la martori valoarea raportului este de ?4, valoare normală), ceea ce denotă o tulburare a metabolismului colesterolului.

Sub tratament, parametri biochimici ai bolnavilor din lot s-au normalizat: lipidele aterogene (CT, LDL-C, TG) au scăzut semnificativ ($p < 0,05$), iar fracțiunea HDL-C a crescut semnificativ ($p < 0,05$) față de valorile inițiale, astfel încât indicele de aterogenitate CT/HDL-C = 5,05 a scăzut față de valoarea inițială, dar se menține în continuare crescut față de martori.

Deci tratamentul cu fenofibrat a fost eficient asupra scăderii CT, LDL-C și TG, valorile finale fiind scăzute nesemnificativ față de martor (tabel I), cu excepția TG care

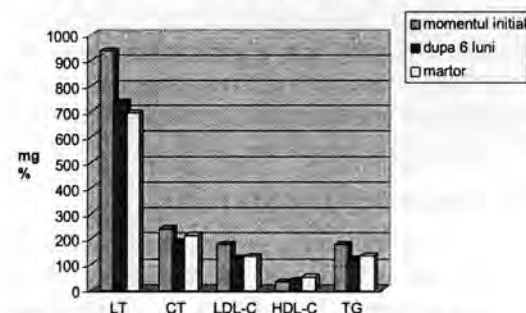


Fig. 1. Valorile lipidelor serice ale lotului la momentul inițial și la 6 luni după tratament, față de martori

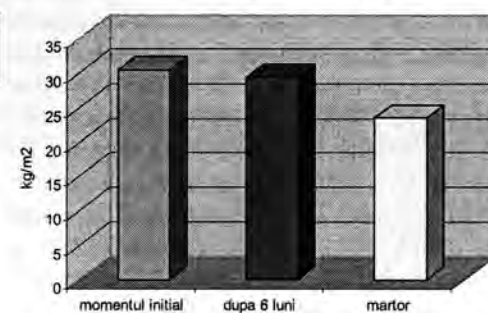


Fig. 2. Valorile indicelui de masă corporală (IMC) la momentul inițial și la 6 luni după tratament, față de martori

TABELUL I
Diferențele statistice între valorile inițiale (V_0) ale lipidelor serice și IMC și după 6 luni de tratament (V_6) cu fenofibrat față de ale lotului martor

Parametru	$V_0 - V_6 - M$	$V_0 - M$	$V_6 - M$	$V_0 - V_6$
Lipide totale	$p < 0,0001$	$p < 0,05$	NS	$p < 0,05$
Colesterol total	$p < 0,05$	NS	NS	$p < 0,05$
HDL-C	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
LDL-C	$p < 0,01$	$p < 0,05$	NS	$p < 0,05$
TG	$p < 0,01$	NS	$p < 0,02$	$p < 0,05$
IMC	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,05$

prezintă o valoare medie finală semnificativ mai scăzută decât a martorilor ($p < 0,02$). Fracțiunea HDL-C sub tratament a crescut semnificativ ($p < 0,01$), dar valoarea finală este semnificativ mai scăzută ($p < 0,01$) față de a martorilor, ceea ce explică menținerea indicelui de aterogenitate la o valoare superioară martorilor, după 6 luni de tratament.

Indicele antropometric - IMC - a scăzut semnificativ statistic (fig. 2), scăderea masei corporale influențând benefic metabolismul lipidic și alte funcții ale organismului.

Principalele efecte ale fenofibratului sunt scăderea TG plasmatice și ale VLDL-TG ceea ce determină creșterea HDL-C. Legătura dintre aceste două procese - scăderea TG și creșterea HDL-C - ar putea fi explicată prin mai multe mecanisme. Un mecanism propus ar fi inhibarea de către fenofibrat a sintezei hepatice de TG (2), scăzând sinteza și eliberarea de particule VLDL de către ficat. Concomitent sinteza de fosfolipide hepatice este stimulată (prin stimularea fosfolipid transferazei) care vor fi încorporate în HDL ce ulterior trece în circulație. Un alt mecanism implicat în scăderea TG de către fibrați este activarea lipoprotein lipazei (LPL) (3) și un clearance mai activ al TG plasmatice. Procentual, sub tratament, CT a scăzut cu 23%, LDL-C cu 30%, TG cu 32%, iar HDL-C a crescut cu 14%, astfel încât se poate aprecia

că răspunsul terapeutic a fost satisfăcător.

Și alți autori (4) au arătat că fenofibratul este eficient în scăderea TG (cu 35%) și CT (cu 22%) cu o creștere nesemnificativă a HDL-C (7%).

J. Waysbort et al. (5), tratând un lot cu subiecți cu hipertrigliceridemie nediabetici și normoponderali, au obținut scăderi ale TG cu 43% și creșteri ale HDL-C cu 22%, valori superioare celor obținute pe lotul studiat, diferența explicându-se prin modul de selecție a lotului. Într-adevăr, studii efectuate pe diabetici (6) au arătat o creștere a HDL-C sub fenofibrat de numai 15%, valoare comparabilă cu cea obținută pe lotul studiat.

Pentru evaluarea influenței obezității și diabetului asupra modalității de răspuns terapeutic, lotul de studiu s-a împărțit în mai multe grupe. Astfel, în funcție de IMC au rezultat grupa I (14 subiecți) cu obezitate (IMC peste 30 kg/m^2) și grupa a II a (8 subiecți) supraponderali (IMC = $28 \div 30 \text{ kg/m}^2$). În funcție de prevalența diabetului printre bolnavi, lotul a fost subîmpărțit în grupa a IIIa (14 subiecți) cu diabet și grupa a IVa (8 subiecți) nediabetici. Răspunsul terapeutic al pacienților din aceste subgrupe poate fi urmărit în tabelul II.

Se poate constata că la grupa I (obezi) creșterea HDL-C a fost superioară celor din grupa a IIa deoarece prevalența hipertensi-

TABELUL II

Diferențele procentuale între valorile inițiale și la 6 luni după tratament ale lotului de studiu împărțit pe grupe în funcție de prezența unui factor de risc

Grupa/ Parametru	Gr. I IMC > 30	Gr. a IIa IMC = 28 ÷ 30	Gr. a IIIa DZ +	Gr. a IVa DZ-
CT%	22,73	20,15	26	12,8
LDL-C%	30,7	31,5	31,6	23
HDL-C%	16,7	22	14,2	14,6
TG%	28,48	21,5	41,7	2,3

siunii arteriale printre bolnavii din grupa a IIa a fost mai mare (64% la grupa I și 87% la grupa a IIa). Diabeticii au avut o scădere marcată a TG (42%) față de nediabetici (2,3%), deci fenofibratul este drogul de elecție pentru dislipidemia din diabetul zaharat.

CONCLUZII

1. Studiul evaluării tratamentului cu fenofibrat (Lipanthyl[®]) timp de 6 luni asupra unui lot de 22 subiecți (6 bărbați și 16 femei) hipertensivi ±diabetici a relevat o scădere a CT cu 23%, a LDL-C cu 30% și TG cu 32% și o creștere a HDL-C cu 14%.

2. Fenofibratul a determinat scăderea lipidelor aterogene (CT; LDL-C, TG) la valori nesemnificative statistic de ale martorilor.

3. Fenofibratul a determinat o creștere a HDL-C semnificativă statistic, dar valoarea sa la 6 luni după tratament este semnificativ mai scăzută ($p < 0,01$) decât a martorilor.

BIBLIOGRAFIE

- Gylling H, Miettinen TA. Treatment of lipid disorders in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 342-347.
- Lamb RG, Koch JC, Bush SR. An enzymatic explanation of the differential effects of oleate and gemfibrozil on cultured hepatocyte triacylglycerol and phosphatidylcholine biosynthesis and secretion. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1165: 299-305.
- Tavella M, Corder CN, Mc Conathy W. Effect of gemfibrozil on fatty acids in lipid fraction of plasma from patients with hypertriglyceridemia. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 35-39.
- Otto C, Ritter MM, Soennichsen AC, Schwandt P, Richter WO. The effects of n-3 fatty acids and fenofibrate on lipid and hemorrheological parameters in familial dysbetalipoproteinemia and familial hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1996; 45 (10): 1305-1311.

4. Indicele de aterogenitate CT/HDL-C a scăzut sub tratament de la 7,56 la 5,05, valoare superioară martorilor, ceea ce demonstrează că deși metabolismul colesterolului s-a îmbunătățit, riscul aterogen rămâne crescut.

5. Bolnavii diabetici, sub tratament hipolipemiant cu fenofibrat prezintă o scădere marcată a TG. Deci fenofibratul este drogul hipolipemiant de elecție în diabetul zaharat necomplicat cu o afecțiune cardiovasculară, știind că principalele modificări ale lipidogramei diabeticilor le reprezintă creșterea TG cu scăderea HDL-C.

6. LDL-C și HDL-C prezintă valori inițial crescute respectiv scăzute la subiecții cu obezitate; scăderea semnificativă a indicelui antropometric determină o scădere semnificativă a LDL-C și o creștere semnificativă a HDL-C. Deci scăderea masei corporale, alături de tratamentul cu fenofibrat influențează benefic metabolismul colesterolului (scăderea LDL-C cu creșterea HDL-C).

- Waysort J, Shwartz S, Brunner D. The effect of bezafibrate on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and platelet aggregation in hypertriglyceridemic patients. *Arzneimittel-Forschung Drug Research* 1994; 44 (II), 11: 1217-1222.
- Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL-cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992; 85: 37-42

NOUTĂȚI

FACTORI DE RISC ÎN BOALA ALZHEIMER

O analiză prospectivă a factorilor de risc implicați în boala Alzheimer a fost realizată printr-un studiu canadian, desfășurat la nivel național. Din 6434 de subiecți eligibili, cu vârsta de peste 65 de ani în 1991, în 1996 mai supraviețuiau 4615 care au fost supravegheați în continuare. În 1991, când au completat un chestionar referitor la factorii de risc, toți participanții au fost normali din punct de vedere al funcțiilor cognitive. Statusul lor cognitiv a fost reevaluat 5 ani mai târziu, prin utilizarea unei proceduri similare, de faza a doua, care a inclus un interviu urmat de un examen clinic atunci când acesta a fost indicat. Analiza a inclus 194 de cazuri de boală Alzheimer și 3894 de persoane normale, în lotul de control. Vârsta ridicată, nivelul scăzut de școlarizare și alele e 4 pentru apolipoproteina E au fost semnificativ corelate cu un risc crescut de boală Alzheimer. Utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene, consumul de vin și de cafea și activitatea fizică regulată au fost corelate cu un risc scăzut de boală Alzheimer. Nu a fost găsită nici o corelație semnificativă statistic între antecedentele familiale de demență, sex, terapia de substituție cu estrogeni, utilizarea de antiperspirante și antiacide, fumatul, antecedente de depresie, traumatisme cranio-cerebrale, hipertensiune arterială, boală coronariană sau accident vascular cerebral. Autorii precizează că asocierile protective necesită investigații ulterioare mai aprofundate. În mod special, activitatea fizică regulată ar putea reprezenta o componentă importantă a strategiei preventive a bolii Alzheimer (Lindsay J, Laurin D, Verreault R et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002; 156 (5): 445-453).

Alina-Mihaela Manole

BOALA EPILEPTICĂ ȘI DEZORDINILE CANALELOR IONICE

Încă din 1870, Hughlings Jackson a subliniat că diferitele forme de epilepsie sunt sindroame cu prezentare variată, a căror fiziopatologie urmează a fi elucidată. Un secol mai târziu, cercetătorii neurologi au demonstrat că sindroamele convulsivante se corelează cu descărcări bruște de potențial, prin modificări la nivelul membranei neuronale. Încercările studiilor actuale tind să definească modificarea moleculară care se află la baza instabilității electrice. În prezent, se consideră că excitarea excesivă a membranei neuronale se află în legătură cu transmiterea sinaptică și cu disfuncția canalelor de ioni. Două posibilități apar în epilepsie: creșterea funcțională sau interferența proteică cu canalele membranare normale. Heron și colaboratorii au identificat mai multe familii cu epilepsie familială benignă datorate unei mutații în subunitatea alfa a canalului de sodiu voltaj-dependent. În contrast, Tateqi Fujiwara și colaboratorii raportează 10 cazuri de epilepsie infantilă refractară la tratament, în care există o mutație a subunității alfa tip 1, a canalului de sodiu. Deși epilepsiile monogenice datorate unor modificări ale canalelor ionice, nu sunt foarte frecvente, ele trebuie luate în discuție pentru diagnostic, de altfel, fiind mereu descoperite noi forme cum sunt cele datorate modificării canalelor de K în membrana neuronală sau a receptorului GABA_A (Celesia GG. Are the epilepsies disorders of ion channels?, *Lancet* 2003; 361: 2123-2125).

Corina Dima-Cozma

DEPISTAREA PRECOCE A NEFROPATIEI DIABETICE LA COPILUL ȘI ADOLESCENTUL CU DIABET DE TIP 1

Adriana Cosmescu¹, Ecaterina Anisie², Silvia Mătășaru¹, Doina Felea¹,
Liliana Barbacariu¹, Antoneta Petroaie¹, Otilia Momanu¹
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină

1 Disciplina de Medicină Generală/Medicină de Familie-copii
2 Spitalul Clinic de Urgențe "Sf. Spiridon" Iași

THE PRECOCIOUS TRACING OF THE DIABETIC NEPHROPATHY AT THE CHILD AND TEENAGER SUFFERING FROM TYPE 1 DIABETES (Abstract: Microalbuminuria (MA) is a noninvasive marker which has to be effected for all the patients in order to watch the appearance of the kidney disease. The aim of this study was the identification of the MA and of its associated factors within a lot of 110 children and teenagers suffering from type 1 diabetes mellitus. Persistent MA (the incipient diabetic nephropathy) was detected in the case of 10 patients (9%) and the intermittent one at 13 of them (11.8%). In all the cases, a poor glycemic control was associated, the average of the Hb A1c being higher than 10%. The progression of MA was associated with high blood-pressure values in the case of 2 patients and other chronic complications were present at 15 of them. In conclusion, we detected MA in 20.8% of the patients and its prevalence was significantly associated with poor glycemic control. **Key words:** TYPE 1 DIABETES, DIABETIC NEPHROPATHY, MICROALBUMINURIA

Nefropatia diabetică este cea mai gravă dintre complicațiile degenerative ale diabetului, insuficiența renală terminală dezvoltându-se la 20 până la 40% dintre diabeticii de tip 1 (1). Alături de retinopatie, nefropatia diabetică determină o morbiditate semnificativă și o mortalitate prematură a pacienților (2). Cel mai timpuriu semn detectabil al nefropatiei diabetice este microalbuminuria (MA) care, combinată cu alți parametri, poate crește precizia în estimarea riscului privind dezvoltarea acestei complicații.

Scopul lucrării a fost determinarea prevalenței MA și a factorilor asociați acesteia la copiii și adolescenții cu diabet de tip 1.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat în perioada 1999-2001 pe un lot de 110 copii și adolescenți

diabetici aflați în evidența Cabinetului de Diabet din cadrul Ambulatoriului de Specialitate al Spitalului „Sf. Spiridon” din Iași. Selecția cazurilor s-a făcut după recomandările ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) (3) astfel:

- în cazul debutului prepubertar, au fost incluși în studiu pacienții cu minimum 5 ani de evoluție și cei care au împlinit vârsta de 11 ani sau erau la pubertate;
- când debutul a fost la pubertate, screeningul MA s-a efectuat la 2 ani după debut.

MA, caracterizată prin valori cuprinse între 30-300 mg/24h, a fost determinată folosind metoda imunoturbidimetrică, care este cantitativă, fidelă și utilă în studiile clinice. S-a utilizat dispozitivul "The Orion Diagnostic U-albumin" al cărui principiu

este determinarea imunoprecipitării în fază lichidă cu detectarea nefelometrică. MA intermitentă este definită de 2 determinări pozitive dar neconsecutive în timp ce MA persistentă se caracterizează prin 2 din 3 determinări consecutive pozitive și poate fi un factor predictiv al unei nefropatii diabetice ulterioare.

Pentru identificarea factorilor asociați s-au analizat: vârsta de debut a diabetului, durata de evoluție până la depistarea MA, controlul glicemic, valorile tensionale, prezența altor complicații asociate, istoricul familial de nefropatie sau HTA.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din cei 110 de pacienți, 67 au fost de sex feminin (60,9%) și 43 de sex masculin (39,1%), 59 de cazuri fiind din mediul urban (53,6%) și 51 din mediul rural (46,4%).

Distribuția pacienților în funcție de vârsta de debut a relevat o incidență crescută a diabetului la grupa de vârstă 11-16 ani (fig. 1).

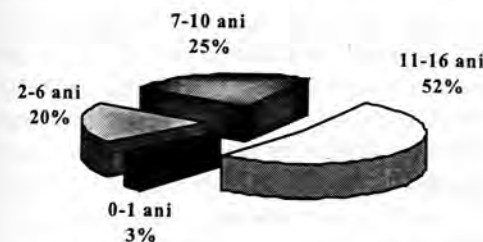


Fig. 1. Distribuția cazurilor în funcție de vârsta de debut a diabetului

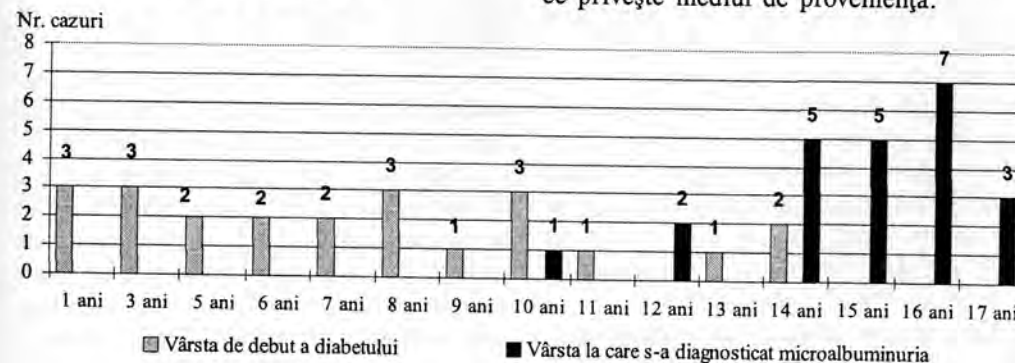


Fig. 2. Vârsta de diagnosticare a diabetului și a microalbuminuriei

TABELUL I

Repartiția cazurilor cu microalbuminurie

Microalbuminurie (MA)	Nr. pacienți	%
MA intermitentă	13	11,8
MA persistentă	10	9,1
Fără MA	87	79,1
Total	110	100

TABELUL II

Distribuția cazurilor cu microalbuminurie în funcție de sex

Pacienți cu MA	Nr. pacienți	%
masculin	5	21,8
feminin	18	78,2

Repartiția în funcție de durata de evoluție a bolii, a demonstrat preponderența cazurilor cu vechime mai mică de 10 ani.

MA s-a decelat la 23 de pacienți (20.8%) dintre care 13 pacienți au prezentat MA intermitentă (11.8%) iar 10 dintre ei (9%), MA persistentă (tab. I).

Literatura de specialitate citează o frecvență a MA la copiii și adolescenții diabetici cu limite cuprinse între 5-20% (4). În studiul efectuat, Le Floch et al. a determinat o prevalență de 17% a MA la cei 302 de pacienți diabetici testați (5).

Distribuția în funcție de sex și mediul de proveniență a cazurilor cu MA a arătat o pondere crescută a sexului feminin (78.2%) (tab. II), nefiind diferențe semnificative în ce privește mediul de proveniență.

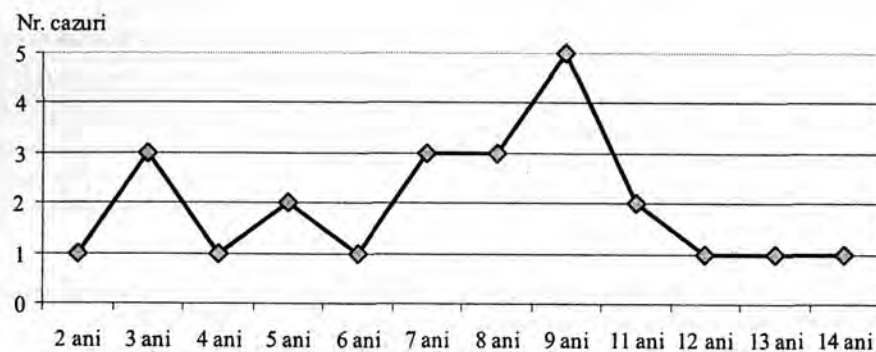


Fig. 3. Durata de evoluție a diabetului până la diagnosticarea microalbuminuriei

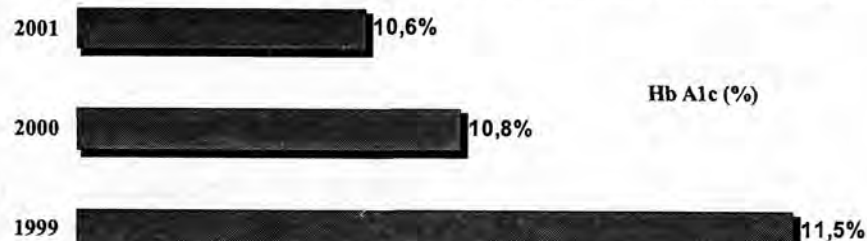


Fig. 4. Media valorilor hemoglobinei glicozilate înregistrate la pacienții cu microalbuminurie în perioada 1999 - 2001

Repartiția pacienților cu MA în funcție de vârsta de debut a bolii și vârsta de depistare a MA, a relevat o distribuție uniformă în funcție de vârsta de debut și o frecvență crescută a MA la grupa de vârstă 14-16 ani (fig. 2).

Referitor la durata de evoluție a diabetului până la diagnosticarea MA, cele mai multe cazuri s-au înregistrat la 9 ani de evoluție (fig. 3).

Toți pacienții cu MA au avut un control metabolic precar, media valorilor Hb A1c pe perioada studiului fiind mai mare de 10% (fig. 4), fiind demonstrată astfel corelația între apariția MA și echilibrul glicemic. Asocierea cu controlul glicemic nesatisfăcător este citată în numeroase studii de specialitate, unul din ele fiind cel al lui Tuttle și colab. care a relatat prezența MA la valori ale Hb A1c peste 10,3%.

Deoarece se cunoaște că terenul ereditar predispus HTA mărește riscul dezvoltării și progresiei nefropatiei diabetice, am cău-

tat antecedentele pozitive pentru HTA, acestea fiind întâlnite în 2 cazuri. În ce privește prezența HTA la pacienții cu MA, valori tensionale crescute (> 140/90 mm Hg) s-au decelat la 2 pacienți la care s-a semnalat și progresia nefropatiei. La aceștia, pe parcursul studiului, MA persistentă (nefropatia diabetică incipientă) s-a transformat în macroalbuminurie (> 300 mg/24h), aceasta însemnând instalarea nefropatiei diabetice clinic manifeste (stadiul IV după Mogensen) (6). Din cele 23 de cazuri cu MA, alte complicații degenerative s-au întâlnit la 15 pacienți, asocierea cea mai frecventă fiind cu retinopatia diabetică (fig. 5).

Măsurile terapeutice folosite au fost nonfarmacologice și farmacologice. Din prima categorie fac parte: optimizarea controlului glicemic, recomandarea unui aport proteic maxim de 1g/Kgcorp/zi și încetarea sau descurajarea fumatului. Deși este cunoscut faptul că tratamentul medicamentos cu inhibitori de enzimă de conversie ai angio-

Depistarea precoce a nefropatiei diabetice

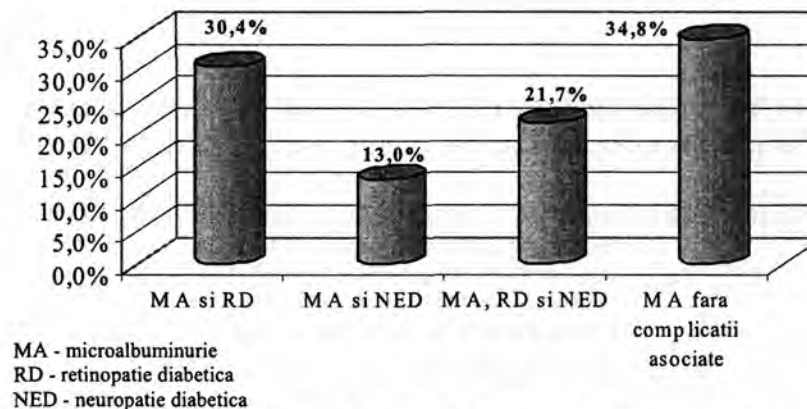


Fig. 5. Complicații cronice degenerative asociate microalbuminuriei

tensinei are un efect favorabil antiproteolitic, în cazul nostru l-am utilizat doar la pacienții la care s-au găsit valori crescute ale TA.

CONCLUZII

1. MA s-a diagnosticat la 23 din cei 110 de pacienți diabetici testați, obținându-se o prevalență de 20,8% asemănătoare cu datele din literatura de specialitate. MA persistentă (nefropatia diabetică incipientă) s-a întâlnit la 10 cazuri iar MA intermitentă a fost prezentă la 13 pacienți.

2. În toate cazurile s-a demonstrat corelația cu echilibrul glicemic precar, media

valorilor Hb. A1c depășind 10%.

3. La cei 2 pacienți la care s-a înregistrat progresia nefropatiei, s-a evidențiat un alt factor de risc și anume HTA.

4. MA s-a depistat în a doua decadă de viață, preponderent la sexul feminin (78,2%).

5. Asocierea cu alte complicații cronice degenerative s-a întâlnit la 15 pacienți cu MA, cea mai frecventă dintre ele fiind retinopatia diabetică.

În final, se poate afirma că MA rămâne un marker noninvaziv ce trebuie efectuat la pacienții diabetici pentru a urmări apariția afectării renale.

BIBLIOGRAFIE

- Landais P, Jais JP, Goldfarb B. Complications degeneratives. In: Bougneres P, Jos J, Chaussain J, eds. *Le diabète de l'enfant*. Paris: Flammarion Médecine Sciences, 1990, 185-197.
- White NH, Dunca J. Complicațiile microvasculare ale diabetului zaharat. In: Șerban V, Brink S. editori. *Diabetul zaharat al copilului și adolescentului*. Timișoara: Editura de Vest, 1996, 238-245.
- *** Ghidul ISPAD 2000 pentru managementul diabetului zaharat tip 1 la copil și adolescent. Timișoara: Editura Marineasa, 2001.
- Danne T, Kordonouri O. Controversis on the pathogenesis of diabetic angiopathy: wich treatment for normotensive adolescents with microalbuminuria and type 1 diabetes? *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 (suppl 2): 347-363.
- Le Floch JP, Marre M, Rodier M, Passa P. Interest of Clinitek Microalbumin in screening for microalbuminuria: results of a multicenter study in 302 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2001; 27: 36-39.
- Sabău I, Mărăzan M. Prognosticul și complicațiile diabetului zaharat. În: Micle I editor. *Diabetologie Pediatrică*. Timișoara: Editura Marineasa, 2000, 443-467.

ASPECTE ELECTRONOMICROSCOPICE ÎN CARCINOAMELE CAVITĂȚII ORALE LA PACIENȚII DE VÂRSTA A TREIA

Mihaela Monica Scutariu¹, C. Cotrut², Maria Voroneanu³, C.R. Ionescu²,
Irina-Draga Cărunțu⁴, Gioconda Dobrescu⁵

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină Stomatologică

1 Disciplina de Semiologie Stomatologică

3 Disciplina de Anesteziologie

4 Disciplina de Histologie

Facultatea de Medicină

2 Disciplina de Biologie Celulară și Moleculară

5 Disciplina de Histologie

ELECTRON MICROSCOPIC ASPECTS IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA, AT ELDERLY PATIENTS (Abstract): Objectives: Squamous cell carcinoma is the most frequent tumor occurring in the oral cavity. The aim of the study is to point out the fine-structural characteristics of the tumor cells and of the adjacent stromal cells, trying to establish a correlation between these characteristics and the biological behavior of the tumor. **Material and methods:** We performed an electron microscopic investigation for three elderly patients diagnosed with oral squamous cell carcinoma. **Results:** The tumoral cells presented nuclear abnormalities and the reduction of the intercellular cohesion, through an increase in the intercellular spaces, and desmosomal modifications. Through the abundance and the variety of the cellular types, the stromal component represented a positive response from the host. **Conclusions:** In the diagnosis of the oral carcinoma, the electron microscopic exam supplements the light microscopic investigation, revealing important morphologic elements at a subcellular level (regarding the nucleus, cellular organelles, and junctions). **Key words:** SQUAMOUS CELL CARCINOMA, FINE-STRUCTURAL FINDINGS

Carcinoamele cu localizare la nivelul cavității orale se manifestă în procent de 95% sub formă de carcinoame scuamocelulare, restul de 5% incluzând adenocarcinoamele cu origine în glandele mucoasei (1,2). Cel mai frecvent este afectată populația cu vârstă între 50 și 70 de ani. Etiologia este corelată cu tabagismul și consumul de alcool; sunt implicați, de asemenea, factori iritativi de origine dentară sau factori infecțioși.

În stabilirea diagnosticului, examenul anatomo-patologic în microscopie optică este obligatoriu. El poate fi completat de

un examen electronomicroscopic, cu scopul de a observa modificările morfologiei normale care semnaleză transformarea malignă, și explică comportamentul biologic al celulelor tumorale (3,4,5).

Lucrarea de față își propune să prezinte o investigație electronomicroscopică a unor carcinoame scuamocelulare ale cavității orale. Caracteristicile ultrastructurale specifice celulelor tumorale și, respectiv, celulelor stromale adiacente pot fi interpretate în contextul evoluției cazurilor, ca factor de prognostic.

MATERIAL ȘI METODĂ

Materialul analizat a fost reprezentat de trei fragmente biotice, prelevate de la trei pacienți de sex masculin, cu vârste între 60 și 70 de ani, internați în Clinica de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială, U.M.F. "Gr.T. Popa" Iași cu diagnosticul clinic de carcinom al cavității orale. Leziunile au fost biopsiate iar fragmentele recoltate au fost fixate separat pentru examen în microscopie optică și, respectiv, microscopie electronică. Examenul histopatologic efectuat anterior acestui studiu a stabilit diagnosticul de carcinom scuamocelular.

Fragmentele biotice au fost prelucrate conform protocolului standard utilizat în Laboratorul Central de Microscopie Electronică, Disciplina de Biologie Celulară și Moleculară, U.M.F. "Gr.T. Popa" Iași. Obținerea, analiza și electronofotografierea ultrasecțiunilor s-a realizat la microscopul electronic Philips CM100, pentru prelucrarea imaginilor fiind folosit softurile licențiate AnalySis – Soft Imaging System GmbH și Jtools – Software Public Domain.

REZULTATE

Aspectele electronomicroscopice observate în cele trei cazuri au fost similare și au interesat celulele tumorale propriu-zise și celulele stromale de vecinătate.

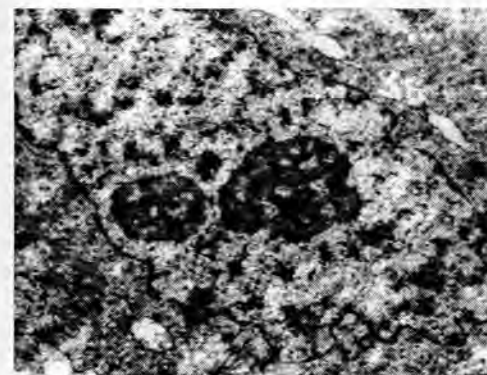


Fig. 1. Celulă tumorală – nucleu eucromatic cu doi nucleoli

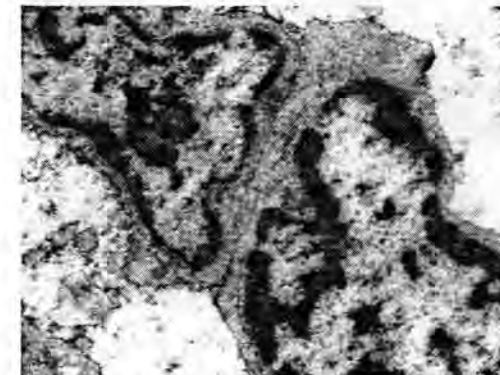


Fig. 2. Celule tumorale – detaliu pentru anomaliile nucleare

Celulele tumorale au prezentat dimensiuni mari, nucleii neregulați cu nucleoli vizibili (fig. 1,2), citoplasmă abundentă conținând, în unele dintre ele, granule de prekeratinizare. S-a remarcat existența, într-un procent foarte mare din celulele analizate, a unui reticul endoplasmatic rugos foarte dezvoltat, traducând o importantă sinteză proteică (fig. 3). De asemenea, numărul mitocondriilor a fost sporit, chiar dacă unele dintre ele au avut aspect balonizat, cu criste șterse (fig. 3). Un alt element observat a fost aranjamentul modificat al tonofilamentelor. S-a constatat și prezența unor incluzii lipidice.

Modificările cele mai importante au interesat complexele joncționale și plasmalemele celulelor tumorale. Astfel, spațiile intercelulare au apărut lărgite, la nivelul lor proeminând microvili plasmalemali. Complexele joncționale desmozomale au prezentat dimensiuni reduse comparativ cu normalul (fig. 4,5) sau, în unele cazuri, au lipsit complet. Aceste aspecte au fost corelate cu o activitate proliferativă crescută și cu un potențial metastatic. Scăderea numărului desmozomilor contribuie la reducerea marcată a adezivității și a coeziunii intercelulare, cu toate că apariția microvililor plasmalemali poate fi interpretată ca o soluție de compensare pentru această reducere.

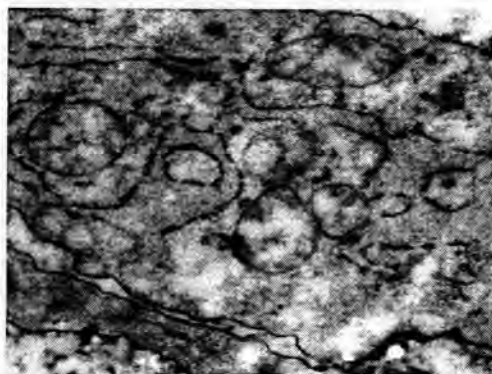


Fig. 3. Fragment dintr-o celulă tumorală, cu RER abundent și mitocondrii balonizate

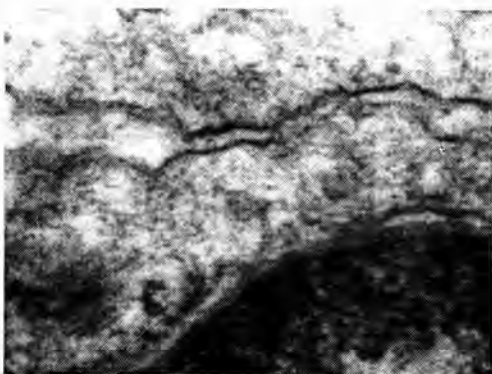


Fig. 5. Detaliu pentru evidențierea lipsei de coeziune între celule, prin degradări la nivel joncțional

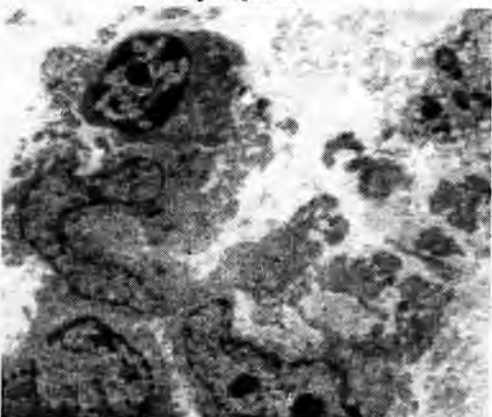


Fig. 7. Stromă peritumorală: două celule tumorale stabilind contacte cu o celulă langerhans (jos), un limfocit în contact cu celula Langerhans (sus)

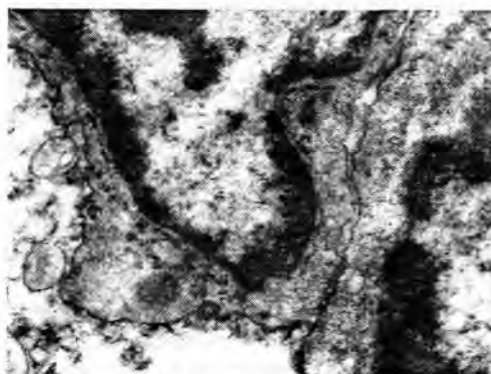


Fig. 4. Celulă tumorală prezentând pori nucleari mari datorită secreției ridicate. La contactul cu celula adiacentă apar alterări desmozomiale



Fig. 6. Stromă peritumorală: o celulă Langerhans (1), un limfocit (2), două macrofage activate (3)

Au mai fost observate aspecte degenerative ale celulelor tumorale, mergând până la apoptoză.

Componenta stromală a fost caracterizată printr-o bogată celularitate și o creștere cantitativă a structurilor colagenice. Celulele prezente în stroma peritumorală au fost variate: fibroblaste activate (înconjurate de numeroase fibre de collagen), limfocite, plasmocite, macrofage activate, cu vacuole intracitoplasmatiche și expansiuni digitiforme plasmalemale (fig. 6). Au fost identificate și celule Langerhans cu nuclei cerebriformi sau indentați, ca și mastocite cu numeroase granule citoplasmatiche și villozități plasmalemale. Au fost observate contacte intercelulare strânse: între limfocite

și macrofage, între limfocite și celulele tumorale, între celulele Langerhans și limfocite, precum și între celulele Langerhans și celulele tumorale (fig. 7). Aceste aspecte traduc transferul de informații, eventual de mediatori chimici, între celulele respective.

Ca aspecte particulare, menționăm: (i) într-unul din cazuri, pacientul fiind un mare fumător, au fost identificate modificări morfologice și în mucoasa din vecinătatea carcinomului, anume alterări ale keratinocitelor din stratul intermediar, care prezentau spații intercelulare lărgite cu reducerea numărului de desmozomi, alături de existența unor celule apoptotice (fig. 1); (ii) în alt caz, cu localizare linguală, celulele tumorale au fost decelate și în imediata vecinătate a fibrelor musculare striate, fiind separate de acestea prin celule reacționale (limfocite, plasmocite, macrofage).

DISCUȚII

Rezultatele constatate în studiul nostru sunt în concordanță cu datele raportate în literatura de specialitate consultată. Astfel, prezența unor spații intercelulare lărgite și dispariția sau modificarea unor desmozomi, ca și apariția unor microvili plasmalemali, considerate drept un marker al alterării coeziunii intercelulare au fost constatate și de alți specialiști (3,4,5,6,7). Aceste modificări sunt corelate cu o capacitate de metastazare sporită a unora dintre cancerile cavității orale (5), fiind decelate metastaze

la nivelul ganglionilor cervicali. Aspecte similare au fost observate, însă, și la unii pacienți fără metastaze, care au fost supuși anterior unei radioterapii (5).

Examenul electronomicroscopic efectuat pe fragmente biopsiate de la nivelul carcinoamelor cavității orale își demonstrează valoarea indubitabilă ca factor de predicție, important în evaluarea prognosticului. Astfel, se poate considera că, ori de câte ori spațiile intercelulare sunt reduse ca dimensiune iar desmozomii sunt prezenți, prognosticul este favorabil. Dimpotrivă, existența spațiilor lărgite, lipsa joncțiunilor intercelulare clasice și adaptarea plasmalemei celulare prin dezvoltarea de microvili au semnificația unui prognostic rezervat.

CONCLUZII

În diagnosticul carcinoamelor orale, examenul electronomicroscopic, asociat examenului în microscopie optică, relevă elemente morfologice semnificative la nivel subcelular (nucleu, organite celulare, joncțiuni). Aceste elemente indică, pe de o parte, capacitatea proliferativă crescută a celulelor tumorale și, pe de altă parte, reacția gazdei, cu potențial benefic, tradusă printr-o mare varietate de celule stromale reacționale. În funcție de dimensiunile spațiilor intercelulare, precum și de afectarea desmozomilor, este posibilă aprecierea evoluției spre metastazare.

BIBLIOGRAFIE

1. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6th ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1999.
2. Rubin E. *Essential Pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
3. Hamamoto N, Ono Y, Saku T. Squamous cell carcinoma. In: Hashimoto K. editor. *Electron Microscopic Atlas of Oral Disease*. Kyoto: Nagasue Shoten, 1998, 112-113.
4. Tanaka N, Miyamoto T, Nakano K et al. Ultrastructural studies of primary and metastatic lesion of oral squamous cell carcinoma. *J Clin Electron Microsc* 1991; 24: 726-727.

5. Tanaka N, Sugihara K, Odajima T, Mimura M, Kimijima Y, Ichinose S. Oral squamous cell carcinoma: electron microscopic and immunohistochemical characteristics. *Med Electron Microsc* 2002; 35: 127-138.
6. Chen SY, Harwich RD. ultrastructure of oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg* 1977; 44: 744-753.
7. Wallach DFH. Cellular membranes and tumor behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 61: 868.

NOUȚĂȚI

ccfA, DETERMINANTUL GENETIC AL FEROMONULUI PEPTIDIC cCF10 LA *Enterococcus faecalis* OG1RF

Enterococcus faecalis, bacterie frecvent implicată în infecții nosocomiale, are un mecanism particular de conjugare feromon-inductibilă. Transferul conjugativ al plasmidului pCF10 al *Enterococcus faecalis* este indus specific de către feromonul peptidic cCF10. Informațiile despre secvențele genomice au permis recent identificarea unor presupuse gene structurale care codifică variații feromoni enterococici. Secvența LVTLVFV a feromonului cCF10 a fost evidențiată într-o secvență de citire numită ccfA, care codifică un precursor lipoproteic. Alte secvențe ale feromonului au fost evidențiate în locații similare din cadrul altor lipoproteine. CcfA are similitudini secvențiale semnificative cu proteina YidC a *Escherichia coli*, o proteină cu rol în transport la nivelul membranei citoplasmice, ca și cu alte proteine omologe identificate la bacterii gram-pozitive și gram-negative. Analiza secvenței de aminoacizi a ccfA a sugerat că peptidul cCF10 matur ar apărea prin degradarea proteolitică a peptidului său semnal. Exprimarea genei ccfA clonate cu ajutorul unui vector de inducție a exprimat și a dus la creșterea spectaculoasă a producției de cCF10 de către *E. faecalis* și la producerea de cCF10 de către *Lactococcus lactis*, care nu produce acest feromon. Mutageniza situs-direcționată a secvenței ccfA care codifică peptidul cCF10 a confirmat că ccfA este un determinant genetic funcțional al cCF10 (Antiporta MH, Dunny GM: *J Bacteriol* 2002; 184: 1155-1162).

Irina Popovici

BICITOPENIE INDUSĂ DE TRATAMENTUL CU LINEZOLIN

Aparținând unei noi clase de antibiotice – oxazolidinone, Linezolin-ul (Zyvox) este în prezent o posibilă alternativă a Vancomicinei în tratamentul infecțiilor cauzate de germeni Gram pozitiv multirezistenți. Recent s-a descris însă un caz de bicitopenie (anemie și trombocitopenie) la un pacient tratat cu Linezolin pentru o endocardită determinată de un *Staphylococcus epidermidis* multirezistent. Asocierea Linezolinului cu anemia și trombocitopenia a fost posibilă după excluderea altor posibile cauze generatoare, mecanismul fiind incomplet elucidat. Citopenia a apărut la 7 zile de la inițierea tratamentului, biopsia medulară efectuată pentru diagnosticarea cauzei trombocitopeniei severe relevând megacariocite, ringer sideroblaști și promonoblaști vacuolizați. Prezența ringer sideroblaștilor și a promonoblaștilor vacuolizați sugerează că anemia produsă de Linezolin este secundară unei supresii a eritropoezei de tip cloramfenicol, iar prezența megacariocitelor aparent normale sugerează un mecanism imun de generare a trombocitopeniei. Decesul precoce al pacientului, prin insuficiență cardiacă congestivă, nu a permis aprecierea efectului terapiei cu IgG iv, administrată în scopul corecției trombocitopeniei. Se poate concluziona că Linezolinul poate induce anemie prin supresie medulară, corectabilă prin substituție în condițiile sistării terapiei și trombocitopenie posibil prin mecanism imun, care răspunde la terapia cu doze corespunzătoare de gamaglobuline iv. (Bernstein WB, Trotta RF, Rector JT, Tjaden JA, Barile AJ. Mechanisms for Linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2003; 37, 4: 517-520).

Magda Buhuș

MANIFESTĂRI CUTANEO-MUCOASE ÎN INFECȚIA HIV/SIDA. CONSIDERAȚII PE 169 DE CAZURI

Doina Mihalache, V. Luca, Cristina Nicolau, Irina Teodorescu,
L.J. Prisăcariu, Simona Macovei
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
Clinica de Boli Infecțioase

CUTANEOUS AND ORAL MANIFESTATIONS IN HIV INFECTED CHILDREN AND ADULT – 169 PATIENTS GROUP (Abstract): The aim of the study was to evaluate cutaneous and oral manifestations in infected HIV patients. **Materials and methods:** we retrospectively analysed 169 cases admitted in Infectious Disease Department of Iași in 2001-2002 period. **Results:** Cutaneous and oral manifestations were: candidiasis (99 cases), herpes virus infectious (36 cases), scabies and streptococcal/streptococcal skin disease (26 cases), prurigo nodularis, psoriasis and verruca vulgaris (9 cases). Children of 0-13 year old group was 75.73 percent. Classification of HIV infection was related with CD₄ count for 166 cases. Twelve cases with oral pharyngitis candidiasis, scabies and streptococcal skin diseases was 2-3 recurrent episodes of manifestations. Etiotropic treatment was associated with HAART therapy. **Conclusions:** Cutaneous and oral manifestations are accrued frequently in HIV infected patients, with a various etiology, but the severity, persistence and its evolution did not evaluate. **Key words:** CUTANEOUS AND ORAL MANIFESTATIONS, VARIOUS ETHIOLOGY, THERAPY

Manifestările cutanate și orale constituie în numeroase cazuri primele semne ale infecției HIV, alteleori leziunile prognozează evoluția infecției sau debutul bolii SIDA. Unele leziuni se observă aproape în exclusivitate în infecția HIV, altele survin odată cu progresia bolii (tab. I).

Feigel (1) și Shiboski (2), efectuând studii pe cohorte de homosexuali, ca și pe grupuri de femei, remarcă prezența leziunilor orale la 28% dintre infecții cu virusul HIV, incidența acestora crescând concomitent cu timpul scurs de la seroconversie (de la 11% la 96%)(3,4,5,6). Manifestările dermatologice se observă la 80% dintre pacienții cu boală SIDA și la 60% printre acei aflați în stadiile mai precoce. Dermitele seboreice, uscăciunea tegumentară, boala Kaposi, dermatofitozele și herpesul cutaneo-mucos fiind cele mai frecvente (7,8,9, 10,11,12,13,14).

MATERIAL ȘI METODĂ

Am realizat în Clinica de Boli Infecțioase Iași un studiu retrospectiv, pe o perioadă de 2 ani, referitor la manifestările cutaneo-mucoase apărute la infecții HIV/SIDA. Am urmărit profilul afecțiunilor cutanate și mucoase, frecvența acestora, vârsta pacienților, stadiul imunodepresiei, recidivele, terapia etiotropă asociată tratamentului HAART.

REZULTATE

Studiul nostru s-a efectuat pe 169 bolnavi, dintre care 75,13% aveau vârsta sub 13 ani, proveneau din mediul familial (97,04%) și la care a predominat sexul masculin (tab. II).

În funcție de sistemul de clasificare CDC – 1993-1994, bazat pe categorii clinice și imunologice, materialul studiat s-a încadrat

TABELUL I

Leziunile cutaneo-mucoase asociate cu infecția HIV

A. Leziuni observate aproape în exclusivitate în infecția HIV	
-	Leucoplakia păroasă orală
-	Angiomatoza bacilară
-	Sarcom Kaposi
B. Leziuni ce apar concomitent cu progresia infecției	
-	Leziuni determinate de virusul herpes simplex
-	Leziuni determinate de virusul Herpes Zoster
-	<i>Moluscum contagiosum</i>
-	Infecții stafilococice
-	Candidoze
-	Scabie
-	Dermatită seboreică
-	Psoriazis
-	Dermatită atopică
-	Erupție medicamentoasă
-	Ulcere aftoase
-	Infecție periodontală

TABELUL II

Repartiția bolnavilor pe grupe de vârstă, sex și mediul de proveniență

Vârsta (ani)	Sexul		Mediul de proveniență		Total	%
	M	F	C	F		
< 13	49	79	5	123	128	75,73
14-16	10	13	-	23	23	13,60
17-21	-	-	-	-	-	-
22-40	11	2	-	13	13	7,69
> 40	3	2	-	5	5	2,95
Total	73 (43,19%)	96 (56,80%)	5 (2,95%)	164 (97,05%)	169	100

astfel: 27 de bolnavi (15,97%) au fost în stadiul de infecție, iar 142 de cazuri (84,02%) au aparținut bolii SIDA (tab. III).

Terapie antiretrovirală extrem de activă nu aveau decât 123 de bolnavi (72,78%), ceilalți nefiind incluși în criteriile de între-

ținere a terapiei antiretrovirale (la începutul infecției sau $LT-CD_4 > 350 \text{ mm}^3$).

Studiul imunodepresiei a fost determinat la 166 de cazuri (98,22%), numărul $LT-CD_4$ variind între $150-500/\text{mm}^3$ (tab. IV).

Profilul afecțiunilor cutanate și mucoase

TABELUL III

Clasificarea cazurilor în funcție de categoriile clinice și imunologice (CDC 1993-94) și afecțiunile cutaneo-mucoase

Afecțiunea cutaneo-mucoasă/Nr.cazuri	Infecție		Boală				Total
	B ₁	B ₂	B ₃	C ₁	C ₂	C ₃	
Candidoză orofaringiană, vaginală, urinară, mixtă	4	7	22	5	14	47	99
Scabie	1	3	4	-	-	5	13
Infecție stafilococică	2	1	2	-	-	1	6
Infecție streptococică	1	-	3	-	-	3	7
Herpes simplex	1	2	9	1	-	9	22
Herpes zoster	-	3	1	1	1	5	11
Psoriazis	-	-	-	-	-	1	1
Prurigo cronic	-	-	2	-	-	4	6
Varicelă	-	1	1	-	-	1	3
Veruci vulgare	-	1	-	-	-	-	1
Total	27		142				169

TABELUL IV

Studiul imunodepresiei în funcție de manifestările cutaneo-mucoase

	Nivelul LCD_4			Afecțiunea
	< 200/ mm^3	200-500/ mm^3	> 500/ mm^3	
70	20	9		Candidoză orofaringiană, vaginală, urinară, mixtă
9	3	-		Scabie
2	2	1		Infecție stafilococică
6	1	-		Infecție streptococică
20	2	-		Infecție determinată de herpes simplex
6	4	-		Herpes zoster
1	-	-		Psoriazis
6	-	-		Prurigo cronic
2	1	-		Varicelă
-	1	-		Veruci vulgare
122 (73,49%)	34 (20,48)	10 (6,02)		

a fost variat, reprezentat de:

- Candidoză orofaringiană, urinară, vaginală și mixtă întâlnită la 99 de bolnavi (58,57%); 10 dintre aceștia au dezvoltat 2-

3 recăderi. Candidoza orofaringiană a fost predominantă (92 de cazuri), manifestându-se sub 3 forme: pseudomembranoasă, eritematoasă și cheilită angulară. Șaptezeci de bolnavi (70,70%) aveau LT-CD₄ sub 200/mm³. Terapia s-a efectuat cu Fluconazol 14-21 de zile.

- Infecții determinate de herpesvirusuri au totalizat 35 de cazuri (20,71%), fie sub formă de herpes simplex peribucal sau gingivostomatită (22), herpes zoster intercostal, genital cervico-brahial și de nerv radial (11 cazuri) sau varicelă confluentă formă severă (3 cazuri). 28 de bolnavi (77,77%) aveau LT-CD₄ sub 200/mm³. Toate cazurile au răspuns favorabil la terapia cu Aciclovir 10-14 zile, demonstrând absența tulpinilor virale rezistente la acest drog.

- Scabie – 13 cazuri, manifestată prin erupție solzoasă și keratozică generalizată, care a răspuns favorabil la tratamentul cu topice local (benzoat de benzil și triamcinolon acetonid).

- Infecția stafilo/streptococică a fost întâlnită în 13 cazuri, îmbrăcând aspect de foliculită, celulită, abcese cutanate, paronichie sau furunculoză. Au răspuns favorabil la antibioticele clasice antistreptococice și antistafilococice.

- Prurigo cronic – 6 cazuri – apărut la bolnavii cu un status imunologic <200 LT-CD₄/mm³. Aceștia prezentau prurit însoțit de leziuni papuloveziculoase, unele rapid

erodate, difuze, variabile ca dimensiuni, predominante la nivelul coatelor, genunchilor, fețelor dorsale ale mâinilor, având tendință la extindere. Frecvent s-au asociat cu leziuni de grataj, foliculite, escoriații liniare și cu suprainfecție bacteriană. Terapia a fost dificilă, asociindu-se antiseptice, antihistaminice și dermatocorticoizi.

- Psoriazis artritico prezentat un adult cu boală SIDA.

- Veruci vulgare – 1 caz – localizate la nivelul membrelor inferioare, manifestate sub formă de papule keratozice cu evoluție cronică.

CONCLUZII

Manifestările cutaneo-mucoase din infecția HIV/SIDA au fost variate clinic și etiologic, remarcându-se la toate grupele de vârstă, dar preponderent la copiii sub 13 ani.

În 84% din cazuri afecțiunile tegumentare și mucoase au apărut la bolnavi încadrați în boală SIDA.

În ordinea preponderenței am întâlnit candidoza mucoaselor, infecțiile herpetice, scabia, infecții stafilo/streptococice, afecțiuni care, prin excelență, demonstrează agravarea infecției HIV.

Deși suferințele cutaneo-mucoase sunt deseori întâlnite la infecția HIV, diferențele clinico-evolutive, severitatea și persistența lor nu a fost până în prezent cuantificată.

BIBLIOGRAFIE

1. Feigal DW. The prevalence of oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men: three San Francisco epidemiological cohorts. *AIDS* 1991; 5: 519.
2. Shiboski CH. HIV: related oral manifestations in two cohorts of women in San Francisco. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 964.
3. Greenspan IL. Relation of oral hairy leukoplakia to infection with human immunodeficiency virus and the risk of developing AIDS. *J Infect Dis* 1987; 155: 475.
4. Greenspan D. Risk factors for rapid progression from hairy leukoplakia to AIDS: a nested case control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4: 652.
5. Moniaci D. Epidemiology, clinical features and prognostic value of HIV-1 related oral lesions. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 477.

6. Nielsen H. Oral candidiasis and immune status of HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 140.
7. Alessi E. Mucocutaneous manifestations in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 290.
8. Berger RS. Cutaneous manifestations of early human immunodeficiency virus exposure. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 298-303.
9. Coldiron BM. Prevalence and clinical spectrum of skin disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1990; 125: 357-361.
10. Dodd CL. Oral candidiasis in HIV infection pseudomembranous and erythematous candidiasis show similar rates of progression to AID. *AIDS* 1991; 5: 1339.
11. Caumes E. *Manifestations dermatologiques SIDA*, Paris: 1994, 117-127.
12. Kaplan MH. Dermatologic findings and manifestations of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 485-506.
13. Kline WM. Cutaneous and Oral Manifestations of Pediatric HIV Infection. In: *Pediatric AIDS*, 3rd edition, 1998, 383-393.
14. Safai B. Dermatologic Complications of HIV Infection. In: *AIDS, Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention*. 4th edition, 1997.

NOUTĂȚI

EVALUAREA TERAPIEI INSUFICIENȚEI CARDIACE – NECESITATEA APARIȚIEI DE NOI GHIDURI TERAPEUTICE

Insuficiența cardiacă (IC) este singura afecțiune cardiovasculară cu incidența și prevalența în creștere și cu apariție la vârste tot mai avansate. Reprezintă o cauză de frecvente spitalizări ca urmare a decompensărilor repetate și diminuării calității vieții, fiind o povară financiară pentru sistemele de sănătate. Progresele terapeutice ale ultimelor decade au relevat beneficiile aduse de inhibitorii de enzimă de conversie a angiotensinei, blocanții de receptori angiotensinici, betablocanți, spironolactonă asupra supraviețuirii și calității vieții bolnavilor, dar studii clinice și epidemiologice au arătat o subutilizare a acestor resurse medicamentoase. De aceea societățile americane de cardiologie (ACC/AHA) consideră necesară revizuirea ghidurilor de tratament al insuficienței cardiace. Ghidurile existente recomandă evaluarea funcției ventriculare stângi la toți pacienții cu simptome de IC și utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la toți pacienții cu disfuncție VS, înafara contraindicațiilor. Hidralazina și isosorbiddinitratul se indică la cei care nu tolerează inhibitorii. Digoxina se recomandă la cei care nu se ameliorează semnificativ după IEC și diuretice și la cei cu fibrilație atrială cu ritm rapid. Diureticele se administrează la pacienții cu retenție hidrică. Utilizarea anticoagulantelor se restrânge la cei cu fibrilație atrială și istoric de embolism pulmonar sau sistemic. Betablocantele erau rezervate postinfarct miocardic. Recentele evidențe ale studiilor necesită revizuirea acestor ghiduri. Comitetele reunite ale ACC/AHA au clasificat IC în patru stadii, incluzând pacienții cu risc crescut de dezvoltare a bolii. După această clasificare nouă, stadiile A și B includ pacienții asimptomatici, primul cu risc crescut de dezvoltare a IC dar fără modificări structurale, ultimul cu modificări structurale ale cordului. Stadiul C cuprinde pacienții simptomatici. Stadiul D include bolnavii cu IC în stadiu terminal. Această clasificare se dorește a fi complementară clasificării NYHA funcționale a IC (Ahmed A. American College of Cardiology/American Heart Association Chronic Heart Failure Evaluation and Management Guidelines: Relevance to the Geriatric Practice. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(1): 123-126).

F. Mitu

CANAL ATRIO-VENTRICULAR COMUN POSIBILITĂȚI DE RECUPERARE

Silvia Mătășaru, Doina Felea, Antoneta Petroaie, Otilia Momanu,
Adriana Cosmescu, Liliana Barbacariu
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
Disciplina Medicină Generală/Familie-Copii

ATRIOVENTRICULAR CANAL - RECOVERING POSIBILITIES (Abstract): The evolution and prognosis of the atrioventricular canal (AVC) depend very much on the clinical type of the disease and its recovery is sometimes an extremely difficult problem. **Methods:** The evolution of the 24 cases with atrioventricular canal (10 boys and 14 girls), registered in the files of pediatric cardiology consulting room from the Outpatient Department of the "Sf. Spiridon" Hospital from Iași, has been studied. According to the state of the patients and, especially, with the parents' permission, these children were sent to Cardiovascular Surgery, for corrective surgical treatment. Before that, they had received a medical treatment for the cardiac failure (digitalis, diuretics) and for the pulmonary hypertension (beta-adrenergic blockers, renin angiotensin inhibitors) and they continued this treatment for 1-2 years after the surgical correction. **Results and Discussions:** This sample included: 9 cases with AVC-complete type; 1 case with AVC-intermediate type; 14 cases with AVC-partial type (13 cases with atrial septal defect-ostium primum + mitral valve cleft and 1 case with left ventricle to right atrium type IIa communication). Only 7 of the 10 children with AVC partial type were surgically corrected, and in all cases the evolution was positive. Three of the nine cases with AVC complete type were investigated in Cardiovascular Surgery in our country, all of them considered without surgical solution. For one of the cases with AVC - complete type and pulmonary stenosis, considered also without surgical solution, a palliative systemic-to-pulmonary artery shunt was made, for the improvement of the pulmonary circulation. **Conclusions:** 1. AVC partial type could be recovered in the best conditions in the clinics of cardiovascular surgery in our country. 2. AVC - complete type didn't have, in our cases, surgical solution, either in our country or abroad. 3. For the special situation of the AVC complete type with pulmonary stenosis, the only treatment possible was palliative, performed to increase the pulmonary artery blood flow. **Key words:** CONGENITAL HEART DISEASE, ATRIOVENTRICULAR CANAL, ATRIAL SEPTAL DEFECT-OSTIUM PRIMUM TYPE

Canalul atrio-ventricular comun (CAV) este o malformație complexă datorată unei tulburări în dezvoltarea buretelor endocardici, care intervin în formarea porțiunii inferioare a septului interatrial, a porțiunii superioare a septului interventricular și a valvei mitrale și tricuspide.

Malformația asociază:

- defect septal atrial tip ostium primum (DSA OP)

- defect septal ventricular (DSV) înalt
- cleft de valvă mitrală și/sau tricuspida.

Severitatea anomaliilor variază considerabil: de la forma cea mai ușoară = defect septal atrial tip ostium primum și cleft de valvă mitrală, până la forma completă 'n care există defect septal ventricular, defect septal atrial ostium primum și o singură valvă atrio-ventriculară.

Două elemente domină fiziopatologia CAV:

- importanța șuntului stâng-drept, atrial sau ventricular, care prin creșterea debitului pulmonar duce la apariția modificărilor vasculare pulmonare;

- importanța regurgitării mitrale, care agravează alterările patului vascular pulmonar prin majorarea presiunilor în atrii stâng și a șuntului stâng-drept atrial.

Evoluția și prognosticul depind de forma clinică.

CAV parțial, mai bine tolerat, poate fi mult timp compatibil cu o viață normală. Pot apare complicații: insuficiența cardiacă, tulburări de ritm și de conducere, infecții pulmonare repetate, grefa osleriană, abcesul cerebral.

În CAV-forma completă prognosticul depinde de importanța șuntului stâng-drept, de gradul creșterii rezistențelor vasculare pulmonare și de severitatea insuficienței valvei atrio-ventriculare. În afara chirurgiei corective acești copii decedează frecvent în perioada de sugar, iar cei ce supraviețuiesc dezvoltă boala vasculară obstructivă pulmonară, situație în care nu mai există nici o posibilitate terapeutică, în afara transplantului cardiac și pulmonar (7).

Tratamentul de elecție în toate formele este cel chirurgical(3,4,6).

MATERIAL ȘI METODĂ

A fost studiată evoluția a 24 cazuri de canal atrioventricular (10 băieți și 14 fete) aflate în evidența cabinetului de cardiologie pediatrică din ambulatorul spitalului „Sf.Spiridon” din Iași. Pentru precizarea diagnosticului, examenul clinic a fost completat cu investigații paraclinice: electrocardiogramă, fonocardiogramă, teleradiografie toracică, ecocardiografie 2D și Doppler color; iar preoperator, cateterism cardiac și angiocardiografie.

În funcție de starea bolnavului și mai ales de acordul părinților, bolnavii au fost adresați unei clinici de chirurgie cardiovasculară în vederea intervenției chirurgicale

corective. Anterior acesteia, s-a recurs la tratament medical al insuficienței cardiace cu tratament digitalo-diuretic, iar în cazul hipertensiunii pulmonare la tratamentul acesteia cu betablocante (propranolol, nebivolol), inhibitori de enzimă de conversie (captopril), acest tratament fiind menținut și postoperator pentru o perioadă variind între 1 și 2 ani.

În perioada postoperatorie bolnavii au fost periodic controlați, atât la cabinetul de cardiologie pediatrică cât și în clinica de chirurgie cardiovasculară în care au fost operați. Evaluarea postoperatorie s-a făcut prin examen clinic, EKG, teleradiografie, examen ecocardiografic.

Menționăm că 2 bolnavi cu CAV forma completă au fost internați în clinici de chirurgie cardiovasculară din străinătate (Londra, Hamburg).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Cele 24 cazuri de canal atrioventricular reprezintă 2,30% din totalul celor 1039 de malformații congenitale cardiace aflate în evidența cabinetului de cardiologie pediatrică, cifra care se încadrează în datele din literatură, de 2-5%.

Am constatat asocierea cu boli genetice (1,2) în 5 cazuri (21% din total CAV):

- 4 cazuri cu boala Down (3 CAV forma completă și 1 CAV forma parțială)

- 1 caz de sindrom Ellis van Creveld (CAV forma parțială).

Există un singur caz de asplenie la un CAV forma completă.

În afara anomaliilor specifice acestei malformații, în numeroase cazuri s-au asociat și alte leziuni: defect septal atrial tip ostium secundum (DSA-OS) - 4 cazuri, cor triatriatum - 1 caz, drenaj venos pulmonar aberant - 2 cazuri, drenaj venos aberant - 2 cazuri, stenoza aortică - 1 caz, stenoza pulmonară - 3 cazuri.

În cazuistica noastră sunt:

- 9 cazuri de CAV-forma completă

- 1 caz de CAV-forma intermediară (DSA-OP+DSVmic în zona membranoasă)

- 14 cazuri de CAV incomplet (forma parțială):

- 13 cazuri cu DSA OP+cleft VM
- 1 caz cu comunicare ventricul stâng-atriu drept, tip IIa.

În formele parțiale, cleftul de valvă mitrală a fost prezent în toate cazurile, cel de valvă tricuspidiană numai în 6 cazuri.

În CAV-forma parțială regurgitarea mitrală (10) a fost evidențiată numai în 5 cazuri, iar cea tricuspidiană în 2 cazuri, cleftul nefiind totdeauna și de regurgitare. În cazul formelor complete de CAV, valva unică atrioventriculară s-a dovedit incompetentă în 3 cazuri. Această insuficiență valvulară, sesizată inițial la examenul clinic, a putut fi confirmată cu ocazia cateterismului cardiac, iar în ultima decadă, prin eco-Doppler color, anterior adresării bolnavului spre chirurgie cardiacă.

Nu am înregistrat nici un caz de CAV neechilibrat, în care unul din ventriculi este hipoplazic, iar celălalt să dețină cea mai mare parte din valva atrioventriculară.

Se știe că riscul major al acestei malformații este reprezentat de apariția bolii vasculare obstructive pulmonare, funcție de importanța suntului stâng-drept și de severitatea insuficienței valvulelor/valvulei atrioventriculare, situație care poate face inoperant actul chirurgical corectiv.

Din cele 9 cazuri de CAV forma completă, hipertensiunea pulmonară (HTP) s-a înregistrat doar la 7 din cazuri, în celelalte două stenoza pulmonară asociată prevenind această redutabilă complicație. Aceeași situație este și în cazul comunicării VS-AD care prezintă și stenoza pulmonară. În cele 14 cazuri de CAV-forma parțială, deși HTP a fost prezentă în toate cazurile, acesta a avut diverse grade de gravitate: 4 cazuri-ușoară, 5 cazuri-medie, 5 cazuri-severă. Diagnosticarea HTP s-a făcut pe datele clinice, electrocardiografice și radiologice

sugestive, fiind confirmată ecocardiografic, iar pentru cazurile operate și prin cate-terism.

Majoritatea pacienților au primit tratament cu captopril până la intervenția chirurgicală și 1-2 ani după. Toți pacienții au primit tratament digitalo-diuretic pentru insuficiența cardiacă.

Pentru prevenirea infecțiilor pulmonare s-a recomandat evitarea contactului cu bolnavi și evitarea colectivităților de tip creșă. În cazul contractării unei afecțiuni respiratorii, prezentarea la medic de la primele semne de boala pentru a preveni agravarea bolii și, atunci când a fost cazul, tratament cu antibiotice „țintit” au condus la evitarea unor spitalizări inutile cu riscul contaminării intraspitalicești. În acest mod, deși infecțiile respiratorii la acești copii au fost mai frecvente decât în populația generală, există doar un singur deces imputabil unei afecțiuni respiratorii severe apărută după “clasicul botez” la un copil cu CAV forma completă, la vârstă de 1 lună și 3 săptămâni.

Alte complicații (greșă osleriană, abces cerebral) nu s-au înregistrat la lotul urmărit.

La toți copiii am constatat un retard statural și mai ales ponderal, acesta fiind direct proporțional cu gravitatea hipertensiunii pulmonare, variind între -1DS și -3DS pentru talie și -1DS și >-3DS pentru greutate. Acest retard ponderal nu a putut fi influențat în nici un fel de ameliorarea condițiilor de îngrijire ci numai de corecția chirurgicală a malformației cardiace.

Recuperarea acestor copii a depins de amploarea leziunilor și s-a ameliorat odată cu înmulțirea clinicilor de chirurgie cardiovasculară, creșterea experienței acestora și a accesibilității pacienților (5). Totuși, deși pentru forma incompletă în momentul de față există posibilitatea recuperării în țara noastră, pentru formele complete de canal atrioventricular șansele de recuperare sunt încă minime, și nici copiii (doi), care au fost internați în repute clinici din străi-

nătate, nu au avut aproape nici o șansă în acest sens.

Au fost adresați clinicilor cardiovasculare din țară 10 din 14 copii cu CAV-forma parțială și 4 din 9 copii cu CAV-forma completă.

Din 10 copii cu CAV forma parțială, au beneficiat de corecție chirurgicală doar 7, un caz fiind considerat depășit (HTP severă) iar în alte 2 cazuri parinții au refuzat intervenția chirurgicală după cateterism. În toate cazurile operate, evoluția a fost favorabilă, deși au existat și complicații la doi copii (un fibrilo-flutter și un bloc atrio-ventricular de gr.III tranzitoriu) (9), care s-au remis în timpul internării în clinica de chirurgie cardiovasculară. Deasemeni, într-un singur caz, postoperator se menține insuficiența mitrală și tricuspidiană, care s-a agravat: gr.III. Cinci din acești copii sunt în momentul de față adulți și au o viață normală, socială și profesională.

Din 9 cazuri de CAV forma completă, au fost investigați în clinici de chirurgie cardiovasculară din țară 3 cazuri, toate fiind considerate fără soluție chirurgicală, iar unul și în Anglia. Într-unul din cazuri (și cu boala Down), biopsia pulmonară a relevat modificări severe, contraindicând intervenția chirurgicală corectivă, soluția pe termen lung fiind un eventual transplant cord-pul-

mon. Unuia din cazurile cu CAV-forma completă și stenoza pulmonară (8), considerat tot fără soluție chirurgicală, i s-a practicat o anastomoza sistemico-pulmonară pentru ameliorarea circulației pulmonare la Brompton Hospital din Londra, fiind în momentul de față sub tratament anticoagulant. Trebuie subliniat că acest copil, intens cianotic și cu degete hipocratice, este acum în vârstă de 16 ani și încă frecventează școala de masă, integrându-se perfect în colectivitate. Este tulburător faptul că 6 din aceste 9 cazuri s-au născut în ultimii 3 ani și până în momentul de față pentru nici unul din ei nu a existat o rezolvare chirurgicală la noi în țară, pentru nici unul din ei nefiind accesibil un consult în străinătate. Unul din ei a decedat în urma unei infecții respiratorii severe la vârsta de 2 luni.

CONCLUZII

1. CAV-forma parțială a putut fi recuperat în cele mai bune condiții în clinicile cardiovasculare din țară.

2. CAV-forma completă n-a avut, în cazurile noastre, soluție chirurgicală nici în țară, nici în străinătate.

3. Pentru situația specială a CAV-forma completă cu stenoza pulmonară, singurul tratament aplicat a fost paliativ, având ca scop ameliorarea circulației pulmonare.

BIBLIOGRAFIE

1. Al Qethamy HO, Aboelnazar S, Aizaz K. et al. Play safe: band the late presenting complete atrioventricular canal. *Asian Cardiovasc & Thoracic Ann* 2002; 10 (1): 31-34.
2. Konstantinov BA, Nechaenko MA, Ivanov AS et al. Surgical correction of incomplete form of open atrioventricular canal in Adults. *Chirurgia* 2000; 10: 4-7.
3. Aeba R, Katogi T, Kashima I, Mitsumaru A, Takeuchi S, Kawada S. Placement of interatrial patch suture lines in atrioventricular canal defect repair. *J Cardiovasc Surg* 2000; 41 (4): 523-527.
4. Jacobs JP, Burke RP, Quintessenza JA, Mavroudis C. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: atrioventricular canal defect. *Ann Thoracic Surg* 2000; 69 (4 Suppl): S36-43.
5. Marino B, Digilio MC. Congenital heart disease and genetic syndromes: specific correlation between cardiac phenotype and genotype. *Cardiovasc Pathol* 2000; 9 (6): 303-315.
6. Eidem BW, Jones C, Cetta F. Unusual association of hypertrophic cardiomyopathy with complete atrioventricular canal defect and Down syndrome. *Texas Heart Institute J.* 2000; 27 (3): 289-291.

7. Khamidov AV, Gorbachevski SV, Rakhmankulov KB. Correction of mitral valve insufficiency in the incomplete form of atrioventricular canal. *Khirurgiia* 2001; 5: 15-18.
8. Chang RK, Chen AY, Klitzner TS. Factors associated with age at operation for children with congenital heart disease. *Pediatrics* 2000; 105 (5): 1073-1081.
9. Pfammatter JP, Wagner B, Berdat P et al. Procedural factors associated with early postoperative arrhythmias after repair of congenital heart defects. *J Thoracic & Cardiovasc Surg* 2002; 123 (2): 258-262.
10. Tchervenkov CI, Korkola SJ, Beland MJ. Single-stage anatomical repair of complete atrioventricular canal, double-outlet right ventricle, and cor triatriatum using ventricular septal defect translocation. *Ann Thoracic Surg* 2002; 73 (4): 1317-1320.

NOUTĂȚI

BĂRBIERITUL ȘI RISCUL DE ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ?

În cadrul Studiului "Caerphilly", cercetători de la două universități engleze au studiat relația între frecvența bărbieritului și riscul de boli vasculare, boală coronariană sau stroke, pe o cohortă de 2438 de bărbați cu vârsta cuprinsă între 45 și 59 ani. O cincime din bărbații luați în studiu ($n = 521$; 21,4%) care se bărbierau mai puțin de o dată pe zi, nu erau căsătoriți și erau fumători, având o probabilitate mai mare să sufere de angină pectorală. După un interval de timp de mai mult de 20 de ani de supraveghere, între 1979-1983 și 31 decembrie 2000, au decedat 835 de persoane (34,3%). Dintre cei care se bărbierau mai puțin de o dată pe zi, au decedat 45,1%, comparativ cu 31,3% decedați în grupul celor care se bărbierau zilnic. Datele au fost ajustate pentru testosteron, markeri ai insulino-rezistenței, factori sociali, modul de viață și boala coronariană, hazard ratio (RH) fiind de 1,24 (interval de încredere CI 95% = 1,03; 1,50) pentru toate cauzele de mortalitate, de 1,30 (CI 95% = 0,99; 1,71) pentru mortalitatea prin boală coronariană, de 1,08 (CI 95% = 0,61; 1,92) pentru mortalitatea prin cancer pulmonar, de 1,68 (CI 95% = 1,16; 2,44) pentru stroke. Asocierea între bărbieritul rar și mortalitatea prin boli cardiovasculare este probabil dată de factorii de confuzie cum ar fi fumatul și factorii sociali, dar autorii precizează că ar exista și o influență hormonală. Relația cu accidentul vascular cerebral (stroke) rămâne neexplicată prin fumat sau factori sociali, precizează cercetătorii implicați în studiu (Ebrahim S, Smith GD, May M, Yarnell J. Shaving, Coronary Heart Disease and Stroke. *Am J Epidemiol* 2003; 157, 3: 234-238).

Alina-Mihaela Manole

STUDIUL PROSPECTIV ASUPRA FACTORILOR DE RISC AI CARCINOMULUI HEPATOCELULAR ÎN CIROZA HEPATICĂ

Cunoașterea factorilor de risc implicați în apariția carcinomului hepatocelular ar putea îmbunătăți supraviețuirea pacienților cirofici. Studiul a inclus 463 pacienți cu vârste cuprinse între 40 și 65 ani cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A și B. 38 pacienți au dezvoltat carcinom hepatocelular. Prin analiză multivariată, s-a arătat că 4 variabile ar avea valoare predictivă în dezvoltarea carcinomului hepatocelular: vârsta peste 55 ani, prezența anticorpilor anti-VHC, indicele de protrombină sub 75% și trombocitopenia (trombocite sub 75 000/mm³). Acești factori de risc ar putea fi utilizați în selectarea pacienților cirofici pentru diagnosticul precoce al carcinomului hepatocelular (Velazquez RF, Rodriguez M, Navascues CA et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37 (3): 507-509).

Gabriela Balan

DOZAREA IODULUI URINAR CA INDICATOR AL DEFICITULUI IODAT

Mihaela Maftעי¹, Didona Ungureanu¹, Carmen Vulpoi², Cristina Cristea², E. Zbranca²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T.Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Disciplina de Biochimie

2 Catedra de Endocrinologie - Sexologie

DETERMINATION OF URINARY IODINE AS MARKER OF IODINE DEFICIENCY (Abstract): **Purpose:** determination of ioduria in order to establish the actual degree of iodine deficiency in school-age children from 4 counties in Moldavia. **Materials and methods:** urinary iodine was determined in 927 school-children aged 7-14 years from 4 counties: Suceava, Iași, Neamț and Botoșani. The determination was made by cerium-arsenate method and by a semi-quantitative method. **Results:** the median value of ioduria was 3 μg/dL in Suceava, 8,8 μg/dL in Iași, 7,1 μg/dL in Botoșani. In Roman-Neamț, 93.75% of all samples had a value of ioduria below 10 μg/dL. From this point of view, Suceava and Roman are with moderate iodine deficiency; Iași and Botoșani are with mild iodine deficiency. **Conclusions:** despite the existence of a program of iodine prophylaxis, there are still many regions in Moldavia with iodine deficiency, so it is important to have more measures of sanitary education and prophylaxis in these regions. **Key words:** URINARY IODINE, IODINE DEFICIENCY

Iodul este un oligoelement a cărui singură funcție cunoscută până în prezent este de a participa la sinteza hormonilor tiroidieni. Atunci când deficitul iodat depășește un anumit prag, apar modificări în funcționarea tiroidei. Consecințele acestui deficit - așa numitele tulburări legate de deficitul de iod (IDD - iodine deficiency disorders) sunt bine cunoscute. Cele mai importante sunt reprezentate de retardul mental și fizic, modificări ale funcției reproductive și gușă - manifestarea cea mai evidentă a deficitului iodat (1,2,3).

Determinarea iodului urinar reprezintă un prim indicator al statusului nutrițional iodat, fiind utilizat pentru a aprecia aportul la nivel populațional (4). În 1994, OMS, UNICEF și ICCIDD au recomandat ca indicator pentru un aport iodat suficient un nivel al ioduriei de 100-200 μg/L, admitând că un nivel minim de 100 μg/L determină o

incidență de sub 20% a probelor cu o concentrație inferioară acestei valori (5).

Iodul urinar este cel mai utilizat marker biochimic în diagnosticul deficitului de iod din mai multe motive. De obicei, peste 90% din iodul care se elimină din organism se găsește în urină; astfel nivelul ioduriei reflectă aportul iodat. În condiții de teren, urina este mai ușor de recoltat decât sângele. Iodul urinar este stabil și poate fi colectat și transportat în condiții destul de simple. În fine, măsurarea iodului urinar este mult mai simplă și mai ieftină față de alți markeri biochimici cum ar fi nivelul seric de hormoni tiroidieni sau de TSH, sau diferite alte metode cu radioiod (6).

MATERIAL ȘI METODĂ

Între anii 1997-1999 am realizat dozarea urinară a iodului la 927 de copii de vârstă școlară (7-14 ani), provenind din județul

Suceava (625 de copii), Botoșani (206 copii), Iași (84 de copii) și Neamț (32 de copii). Recoltarea probelor a fost făcută în unitățile școlare unde învățau acești copii, între orele 8-12. Ioduria a fost determinată în marea majoritate a cazurilor colorimetric, prin metoda ceriu – arsenit modificată (6), sau prin metoda semicantitativă (7). Rezultatele au fost exprimate în $\mu\text{g/dL}$, valorile normale fiind de 10-15 $\mu\text{g/dL}$. Prelucrarea datelor s-a realizat cu ajutorul programului Excel. Zonele menționate au fost alese având în vedere problema deficitului iodat care a determinat o incidență crescută a gușii în zona Moldovei (8,9). Am dorit, de asemenea, să evaluăm eficacitatea programului de profilaxie iodată.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Cei 625 de copii din județul Suceava au provenit din 3 localități: Bucșoia, Gura Humorului și Sădova. Acest lot a fost alcătuit din 344 de fete (55,04%) și 281 de băieți (44,96%), cu o medie de vârstă de $10,49 \pm 2,15$ ani. Atât la fete cât și la băieți, valorile mediane ale ioduriei sunt mult sub limita inferioară a normalului (tab. I).

Pe ansamblu se poate constata o scădere a valorilor ioduriei după vârsta de 9 ani, atât la fete cât și la băieți, scădere legată

probabil de debutul pubertății și de necesitățile crescute de iod în această perioadă de creștere (fig. 1). Valorile încep apoi să crească în jurul vârstei de 12 ani, dar rămân sub limita inferioară a normalului și la 14 ani.

Lotul de copii din Iași a cuprins 84 de copii – 36 de fete și 48 de băieți cu vârsta cuprinsă între 7 și 14 ani. Din acestea, 50 de probe – **lotul a** (recoltate de la Policlinica pentru studenți și elevi) au fost luate prin metoda cantitativă. Valoarea mediană a ioduriei s-a încadrat în limite normale doar în cazul băieților (tab. II).

Lotul b a fost alcătuit din 11 fete și 23 de băieți cu vârsta cuprinsă între 11 și 12 ani (provenind de la liceul "C. Negruzzi" din Iași). În urma determinării semicantitative a ioduriei, 52,9% din probe au prezentat valori normale (tab. III).

TABELUL I
Valorile ioduriei la lotul de copii
din jud. Suceava

	Valoarea medie a ioduriei	Valoarea mediană a ioduriei
Fete	$5,19 \pm 4,49$	3
Băieți	$5,57 \pm 4,55$	3,6
Total	$5,36 \pm 2,63$	3

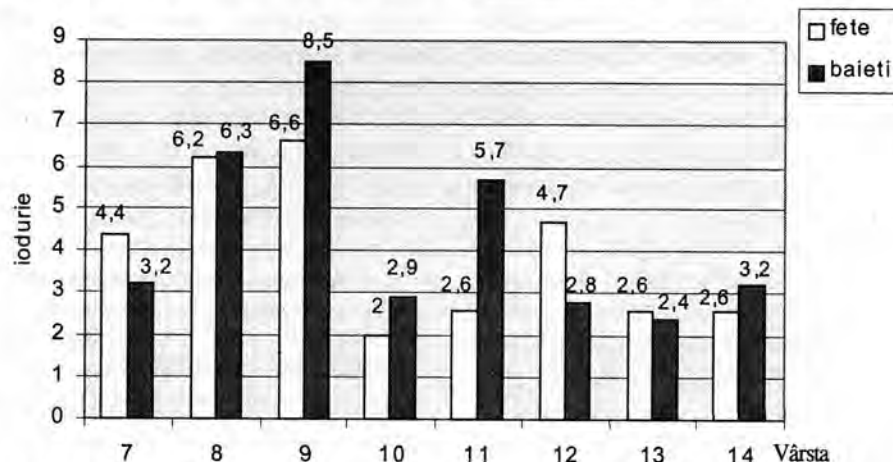


Fig. 1. Valorile mediane ale ioduriei în funcție de vârstă și sex la lotul de copii din jud. Suceava

TABELUL II
Valorile ioduriei la lotul a din Iași

	Valoarea medie a ioduriei	Valoarea mediană a ioduriei
Băieți	$9,17 \pm 5,41$	11,6
Fete	$8,62 \pm 5,59$	8,2
Total	$8,9 \pm 5,45$	8,8

Lotul de copii din Roman-Neamț a fost alcătuit din 32 de copii (9 fete și 23 de băieți) cu vârste cuprinse între 7 și 11 ani. Determinarea ioduriei a fost făcută prin metoda semicantitativă. Toți copiii examinați (cu excepția a două cazuri care au avut valori de 10 – 30 $\mu\text{g/dL}$) au prezentat ioduria < 10 $\mu\text{g/dL}$.

La lotul de copii din Botoșani au fost făcute 206 dozări prin metoda cantitativă (media = $8,30 \pm 6,12 \mu\text{g/dL}$), fiind obținute următoarele rezultate:

- < 2 $\mu\text{g/dL}$: 58 de probe
- 2 – 4,9 $\mu\text{g/dL}$: 28 de probe
- 5 – 9,9 $\mu\text{g/dL}$: 31 de probe
- > 10 $\mu\text{g/dL}$: 89 de probe

Valoarea mediană a ioduriei pe întreg lotul a fost mai mică decât cea din orașul Iași, având o valoare de 7,1 $\mu\text{g/dL}$.

CONCLUZII

Scopul măsurării ioduriei este de a monitoriza și corecta orice deficit de iod. Numeroase studii au arătat că există o corelație foarte bună între scăderea ioduriei și severitatea deficitului iodat. Astfel acest

TABELUL III
Valoarea ioduriei la lotul b din Iași

	< 10 $\mu\text{g/dL}$	10–30 $\mu\text{g/dL}$
Fete	5	6
Băieți	11	12
Total	16 (47,1%)	18 (52,9%)

parametru poate fi utilizat pentru a clasifica gradul deficitului iodat și necesitatea corecției sale (tab. IV).

Valoarea mediană a ioduriei în județul Suceava a fost de 3 $\mu\text{g/dL}$, de 8,8 $\mu\text{g/dL}$ în Iași și de 7,1 $\mu\text{g/dL}$ în Botoșani. Procentul de probe cu o valoare a ioduriei de cel puțin 10 $\mu\text{g/dL}$ a fost de 6,25% în Roman, 14,88% în județul Suceava, 43,2% în Botoșani și 48,8% în orașul Iași. Din punctul de vedere al acestui parametru, conform clasificării prezentate în tabelul IV, putem concluziona că zona Sucevei și orașul Roman se încadrează în categoria celor cu deficit moderat de iod, în timp ce orașele Botoșani și Iași sunt cu deficit iodat ușor. Nu trebuie însă uitat faptul că în Iași și Roman determinările au fost făcute pe un număr relativ redus de probe.

Începând cu anul 1946, sub conducerea prof. Șt.M. Milcu, la noi în țară au început acțiuni ample de studiu a epidemiologiei și profilaxiei gușii. În anul 1955 a fost introdusă utilizarea sării iodate și distribuția tabletelor de iodură de potasiu în școli. În doar 3 ani s-a obținut o reducere drastică a gușii endemice și o eradicare a cretinismului endemic. După 1980, renunțarea la

TABELUL IV
Gradele de severitate ale deficitului iodat și necesitatea corecției (6)

Stadiul deficitului	Clinic			Incidența gușii	Ioduria $\mu\text{g/dL}$	Necesitatea corecției
	Gușă	Hipotiroidie	Cretinism			
I. Ușor	+	0	0	5–19,9 %	5–9,9	Importantă
II. Moderat	++	+	0	20–29,9 %	2–4,9	Urgentă
III. Sever	+++	+++	++	≥30 %	<2	Critică

profilaxia iodată a dus la reapariția gușii la copii și tineri, ceea ce a readus în atenția specialiștilor problema deficitului iodat.

Valorile scăzute ale iodului urinar din zonele investigate de noi confirmă faptul că acest deficit iodat, deși ușor de combătut, există încă în numeroase zone. Se impune

deci un program susținut și continuu de profilaxie iodată, alături de o educație sanitară corespunzătoare, în special pentru grupele cele mai sensibile la acest deficit (copii, gravide, femei în perioada de alăptare), cunoscută fiind importanța aportului iodat adecvat în dezvoltarea normală a organismului.

BIBLIOGRAFIE

1. Coculescu M, Stanciu R. Fiziopatologia tiroidei. In: Teodorescu-Exarcu I editor. *Fiziologia și fiziopatologia sistemului endocrin*. I. București: Ed. Medicală, 1989, 363.
2. Milcu Șt.M. Gușa endemică și sporadică. In: Milcu Șt.M editor. *Tratat de endocrinologie clinică*. București: Ed. Academiei Române, 1992, 350.
3. Pharoah PO, Connolly KJ. Iodine and brain development. *Development Med Child Neurol* 1995; 38: 464-469.
4. Delange F, deBenoist B, Bürgi H & the ICCIDD Working Group. Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level. *Bull WHO* 2002, 80 (8).
5. ***. WHO/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control programs through salt iodization. Geneva: WHO, 1994.
6. Dunn JT, Crutchfield HE, Gutekunst R, Dunn AD. Methods for measuring iodine in urine. *ICCIDD/UNICEF/WHO publication* 1993.
7. Rendl J, Bier D, Groh T, Reiners C. Rapid urinary iodide test. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1007-1012.
8. Zbranca E. *Bolile tiroidiene endemice*. Scrisoare metodologică, DSJ Iași, 1985.
9. Simescu M, Popescu R, Ionitiu D et al. The status of iodine nutrition in Romania. In: Delange F, Dunn JT, Glinioer D editors. *Iodine Deficiency in Europe. A Continuing Concern*. New York: Plenum Press, 1993, 383.

NOUTĂȚI

INFLUENȚA FORMULĂRII ASUPRA ELIBERĂRII TOPICE A α TOCOFEROLULUI

Formularea medicamentelor reprezintă un factor ce influențează direct eliberarea sau cedarea substanței active la locul de administrare. Având în vedere acest lucru, s-a realizat un studiu *in vitro* care urmărește influența concentrației și a formulării medicamentului asupra eliberării topice a α tocoferolului (alfa-T). Studiul *in vitro* a folosit un model de piele de porc (micro-Yucatan). S-au realizat diverse formulări pentru alfa-T (1%): soluții, geluri, emulsii, micro-emulsii, demonstrându-se că eliberarea alfa-T din formele farmaceutice a fost proporțională cu concentrația sa. Totodată s-a observat că gelul hidroalcoolic a eliberat o cantitate mai mare de alfa-T, în comparație cu celelalte geluri folosite. Însă o microemulsie ce conține miristat de izopropil s-a dovedit a fi cel mai bun sistem de eliberare a alfa-T. Deși acest model de piele de porc este cel mai potrivit pentru studiile *in vitro* ale eliberării substanțelor active, sunt necesare totuși cercetări experimentale pe subiecți umani, pentru a se putea realiza un studiu complet. (Rangarajan M, Zatz JL. Effect of formulation on the topical delivery of alpha-tocopherol. *J Cosmet Sci* 2003; 54 (2): 161-174).

Cătălina Stan

EVALUAREA SUPRAVIEȚUIRII ÎNTR-O COHORTĂ DE BOLNAVI CU CANCER DE RECT

Dana Mincă¹, S. Neagu², R. Costea²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București

Facultatea de Medicină

1 Catedra de Sănătate Publică și Management

2 Secția clinică Chirurgie II - Spitalul Universitar de Urgență

SURVIVAL EVALUATION FOR A GROUP OF RECTAL CANCER PATIENTS (FOLLOW-UP STUDY) (Abstract): **Background**: The aim of our study is to analyze the five-year survival for patients with operated rectal cancer in our clinic during a five-year period (1997-2001). **Methods**: Our epidemiological clinical study is based on prospective analysis of 196 cases of rectal cancer operated between 1997 and 2001. Survival evaluation was prospective cohort follow-up study. We have used Epiinfo 2000 software package for data analysis. **Results**: The five-year survival was 54.08% if we take into account all deceases including other causes and 64.28% for exclusive deaths caused by rectal cancer and metastasis. The survival at 5 years (S_5) was: stage A $S_5 = 85.3\%$; stage B1 $S_5 = 76.6\%$; stage B2 $S_5 = 71\%$; stage C $S_5 = 68.7\%$ and stage D $S_5 = 8.6\%$. The follow-up in month (e_5) was: stage A $e_5 = 58$, stage B1 $e_5 = 46$; stage B2 $e_5 = 36$, stage C $e_5 = 20$ and stage D $e_5 = 6$. The values for S_5 and e_5 are in accordance with the literature. **Conclusions**: Despite progresses of rectal cancer management, the five-year survival doesn't transcend much over 50%. Because the five-year survival for A stage is 85.3% in our study, we may conclude that at present introducing of screening program represents the only chance for improvement of results. **Key words**: RECTAL CANCER, EPIDEMIOLOGY, FIVE-YEARS SURVIVAL, FOLLOW-UP STUDY

Cancerul de rect reprezintă peste 21% din cancerele digestive și, împreună cu cancerul de colon, peste 15% din totalitatea cancerelor. Clasic, era considerat o cauză importantă de deces mai ales în țările industrializate (ceea ce a generat multă literatură de specialitate legată de aportul comportamentelor și obiceiurilor alimentare în cauzalitatea acestei boli). Evoluția numărului cazurilor noi de cancer rectal în ultimii 10 ani, cât și a deceselor determinate de acesta, ne îndreptățește să presupunem că, în unele situații, datele sunt subevaluate ca urmare a lipsei posibilităților de diagnostic, încadrării eronate, diagnosticării tardive. Pe de altă parte, grupa de vârstă electivă o reprezintă populația între 45-65 de ani; acest

specific face ca în acele țări în care mortalitatea prin boli cardiovasculare este foarte mare (situația României, Bulgariei, Poloniei, alte țări din Europa de Sud-Est și Centrală) să fie practic "la concurență" cu acestea ca și cauză de deces. În țările din Uniunea Europeană vârsta de debut se deplasează la dreapta, spre vârste înaintate (Franța 67,5 ani vârsta medie la debut în 2000). Este de așteptat ca, odată cu creșterea duratei medii de viață, cu creșterea ponderii vârstnicilor în populația generală (consecința îmbătrânirii populațiilor), cu scăderea deceselor prin boli cardiovasculare și respiratorii, să întâlnim și mai multe cazuri de cancer rectal.

Pentru serviciile de sănătate această boală constituie "o provocare", care obligă la de-

pistarea și diagnosticarea precoce, în stadii cât mai puțin avansate, găsirea de tehnici chirurgicale conservatoare, tratamente complexe pre și post operatorii. Prin aceasta se urmărește urmărind ca pacientul să nu devină un infirm, intervenția să nu fie cauzatoare de handicap, ci să permită reluarea rolului social al persoanei, asigurarea unei calități a vieții cât mai apropiate de cea din populația generală.

În România, în ultimii 10 ani, incidența cancerului de rect s-a dublat. Aceasta poate să se asocieze atât factorilor incriminați în etiologia bolii, cât și creșterii capacității de diagnosticare odată cu lărgirea accesului la tehnologie. Ca o particularitate reținem apariția unui număr de cazuri mai mare decât cel din literatură la copiii și grupa de vârstă tânără, sub 20 de ani.

O deficiență semnalată pentru România o constituie absența unor date fiabile în ceea ce privește prevalența cancerului colorectal. În absența unui registru național informatizat nu se cunoaște cu precizie intervalul de supraviețuire de la diagnostic. Ca pentru orice boală cronică și asupra căreia se intervine prin abordare complexă, performanțele terapeutice ar trebui să se asocieze creșterii prevalenței bolii, în condițiile excluderii cauzelor de deces "concurrente". În România datele sunt fragmentate, incomplete, consecință a circuitului pacienților care sunt de obicei diagnosticați și tratați chirurgical la nivelul unor servicii, iar în continuare dirijați spre alte structuri pentru tratament post operator. Modul actual de declarare și raportare a cazului de boală face ca incidența să fie înregistrată la orice nivel de contact al pacientului cu serviciile de sănătate, dar cazurile vechi să nu fie luate în calcul în mod sistematic.

SCOPUL ȘI OBIECTIVELE LUCRĂRII

Scopul lucrării este de evaluare a perioadei de supraviețuire la 5 ani (60 de luni) de

la diagnosticare pentru pacienții internați și operați de cancer de rect într-o secție clinică chirurgicală.

Obiectivele lucrării au fost stabilite pe baza informațiilor din literatura consultată, experiența clinicii și tipul de date utilizabile în populația spitalicească de la noi din țară.

Principalul obiectiv a constat în construirea unei tabele de măsurare a supraviețuirii la 5 ani de la diagnosticare. În formularea obiectivelor am ținut cont de următoarele ipoteze de lucru:

- există dovezi epidemiologice potrivit cărora 1-2% dintre persoanele sub 75 de ani au șanse de a dezvolta un cancer de rect;

- cu toate progresele considerabile făcute în ultimii 10-15 ani în ceea ce privește cunoașterea bolii, a posibilităților de investigare imunologică, biologică, imagistică, a tehnicilor chirurgicale, de anestezie și reanimare, a dezvoltării terapiilor adjuvante, curabilitatea cancerului de rect rămâne de aproximativ 50%;

- problemele ridicate de o depistare precoce trebuie să fie depășite. Este de sperat că, odată cu creșterea fiabilității metodelor de depistare, se vor ameliora și rezultatele tratamentului. Creșterea incidenței stadiului A după anii '90 este explicată de autori ca o tendință de diminuare a agresivității bolii, prin performanțele crescute ale explorărilor imagistice, printr-o mai corectă informare a populației asupra semnelor bolii și de asemeni prin ameliorarea calității serviciilor medicului de familie.

MATERIAL ȘI METODĂ

Prin scopul propus lucrarea aparține domeniului epidemiologiei clinice, mai precis studiilor de prognostic. Pentru determinarea prognosticului, definit în mod obișnuit, ca un interval de timp în cursul căruia poate să survină un eveniment (în cazul nostru decesul prin cancer de rect) se utilizează probabilități, rate sau proporții.

Rata de supraviețuire după un tratament reprezintă proporția supraviețuitorilor în cursul unei perioade de timp definite, în cazul de față 5 ani. Este egală cu unu minus rata de mortalitate pentru perioada studiată.

Curba de supraviețuire reprezintă proporția subiecților existenți la debutul studiului și care au supraviețuit, perioade succesive, până la sfârșitul studiului.

Studiul de supraviețuire constă în stabilirea probabilităților de deces pentru perioade de timp succesive. Produsul dintre probabilitățile de supraviețuire pentru fiecare perioadă de timp studiată și numărul de supraviețuitori existenți la debutul perioadei respective permite calcularea probabilităților de supraviețuire pentru toată perioada de desfășurare a studiului.

Informațiile oferite de parametri menționați sunt complementare: pentru un grup de pacienți se poate estima rata de supraviețuire, deci proporția supraviețuitorilor la un anumit interval de timp de la diagnosticare și speranța de supraviețuire, deci perioada de timp pe care se poate spera că o vor trăi în medie persoanele care au fost supuse unui anume model de mortalitate prin boala studiată, respectiv cancer de rect în cazul nostru.

Pentru îndeplinirea obiectivelor prezentate, ținând cont de accesul dificil la date de calitate, am optat pentru o anchetă descriptivă, longitudinală, un studiu clinic de urmărire ("follow-up").

Instrumentul de lucru a constat dintr-o fișă de culegere a datelor pacienților. În mod practic, s-a alcătuit un model de fișă "ideală", exhaustivă, pentru cancerul de rect, din care prezentăm în continuare informațiile care au fost utilizate în calcularea datelor de supraviețuire.

Desfășurarea studiului. Populația de studiu propriu-zisă a fost reprezentată de o cohortă selectată de autori pe baza activității profesionale personale constituită din pacienți cu cancer de rect internați în inter-

valul 1997-2001 în servicii de chirurgie ale Spitalului Universitar de Urgență București.

Evaluarea supraviețuirii presupune o abordare tip cohortă prospectivă, studiu de follow-up. Aceasta a impus includerea pacienților în studiu pe măsură ce au fost diagnosticați și urmărirea lor în timp. Dat fiind circuitul pacienților la nivelul serviciilor de sănătate în România posibilitatea pierderii de persoane prin neaderare la studiu este foarte mare, ceea ce constituie un dezavantaj al acestui tip de studii.

Evaluarea supraviețuirii s-a calculat pe cohorta autoconstituită, alcătuită din pacienți diagnosticați și internați cu cancer de rect, pentru care au existat informații suficiente, din ianuarie 1997 până în decembrie 2001, astfel încât să aibă minim trei luni de la data intervenției, la momentul terminării studiului, respectiv luna martie 2002.

Tehnica utilizată este cea a construcției unei tabele de supraviețuire și complementar acesteia a uneia de mortalitate pentru pacienții cu cancer de rect.

Această abordare tipică pentru un studiu de follow-up a unui grup de persoane ce au în comun o anumită stare morbidă impune definirea fermă a momentului inițial al luării în studiu (în cazul de față diagnosticarea cancerului de rect), cât și a intervalului de timp pe care urmează să se facă urmărirea. De obicei, dacă nu există alte constrângeri, urmărirea se face pe un interval de timp ales dintre cele recomandate de literatură. Studiul de față acoperă în evaluarea supraviețuirii un interval de 5 ani (altfel exprimat 60 de luni), așa cum recomandă literatura în cele mai multe exemple. Respectarea acestui interval de timp a permis o comparație cu validitate externă față de datele din literatură.

Intr-un asemenea studiu, când perioada de observație se sfârșește, mai există de obicei un număr de persoane în viață, deci pentru care datele de mortalitate sunt incomplete. Unii pacienți se vor pierde pe

parcursul studiului, prin abandon, alții pot deceda din alte cauze decât boala pe care o studiem. Datorită acestor particularități șansa de a muri printr-o cauză anume nu poate fi determinată în mod direct. Diferența dintre cei retrași din studiu și cei pierduți pe parcursul studiului este evidentă. Oricare pacient este expus riscului de a se pierde în orice moment al studiului, iar retragerea din studiu nu poate surveni decât în intervalul de timp particular definit de includerea în studiu și sfârșitul terminării observației.

În orice situație, cele trei surse cauzatoare de informații incomplete creează probleme statistice interesante în estimarea probabilității de supraviețuire și a speranței de viață. Analiza adecvată a informațiilor incomplete, reprezentate de cazurile care au decedat prin alte cauze sau de către cei pierduți din studiu, impune utilizarea conceptului de riscuri competitive. S-a considerat că, dată fiind calitatea slabă a datelor la care am avut acces, dimensiunea redusă a cohortei de studiu este preferabil să nu se utilizeze acest nivel de abordare.

Dintre posibilele tehnici recomandate de literatură: Greenwood (1925), Boag (1949), Cutler (1958), Drolette (1975), Chiang (1961) s-a preferat ultima pentru că, după modificările aduse în 1984, este cea recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (seminar UNFPA 1994).

Metoda pentru care s-a optat este cea a unei tabelă actuariale. Pe parcursul desfășurării unui studiu de urmărire longitudinal, cazurile sunt luate în studiu pe măsură ce apar; de asemenea intervalul de timp pe care îl parcurg poate fi același ca durată, dar repartizat diferit față de limitele

de timp ale studiului (momentul inițial și cel final).

Principiul metodei actuariale este de a considera toate cazurile ca și intrate la momentul inițial, de a nu ține cont de momentele parcurse în studiu, ci numai de durata intervalului de observare. Metoda are la bază teoria repartiției heuristice, tehnica de estimare este intuitivă, informațiile necesare pentru aplicare sunt reprezentate de: numărul cazurilor luate în evidență, numărul deceselor care survin prin cauza de boală studiată, numărul pierderilor din observație (decese de altă cauză, abandon etc.).

Este foarte adevărat că estimarea statistică a unui parametru cum este probabilitatea de supraviețuire p_x , depinde de calitatea informațiilor la dispoziție spre a fi analizate; cu cât sunt mai multe date, cu atât trebuiesc făcute mai puține presupuneri, cu atât estimarea va fi mai bună. Criteriul "corectitudinii estimării" variază considerabil de la punctul de vedere teoretic la percepția practică a problemei. Pentru scopuri practice, cum este cel de față, am preferat abordarea care are avantajul simplității. Sunt prezentate calculele necesare Tabelii de Supraviețuire pentru un Studiu de Cohortă Clinică, metoda actuarială, tehnică care s-a utilizat în prelucrarea datelor populației studiate.

Simbolurile întrebinate sunt cele recomandate în mod curent de literatură (1), practic s-a construit o tabelă în Excel pe suportul de aplicație generat la Catedra de Sănătate Publică și Management U.M.F. "Carol Davila" (3).

Tabela de supraviețuire (A) pentru un studiu de cohortă clinică (follow-up):

TABELA A

Interval (x, x+1)	N_x = numărul celor luați în studiu	D_x = Număr de decese între 2 vârste consecutive	w_x = Număr total pierduți din urmărire: - Deces de altă cauză - Pierduți propriu-zis
(1)	(2)	(3)	(4)

TABELA B

(x, x+1)	l_x	q_x	d_x	L_x	T_x	e_x
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)

- $(x, x+1)$ reprezintă intervalul de timp de la diagnostic (în cazul nostru exprimat în luni), coloana (1)

- N_x reprezintă numărul de cazuri la începutul intervalului de referință $(x, x+1)$, coloana 2

- D_x reprezintă numărul de decese înregistrate într-un interval $(x, x+1)$, coloana 3

- w_x numărul cazurilor pierdute din studiu (prin abandon sau prin decese de altă cauză decât boala studiată) coloana 4.

Pentru aceeași cohortă am construit o Tabelă de Mortalitate (B). Tabela de mortalitate pentru cohorta urmărită în studiul de cancer de rect, 1997-2001, S.U.U.B. este prezentată în secțiunea de rezultate. Aceeași precizare pentru simbolurile utilizate:

- $(x, x+1)$ reprezintă intervalul de la diagnosticare, în luni, coloana 1

- l_x reprezintă numărul de supraviețuitori la începutul unui interval, prin principiul de construcție al tabelii la momentul inițial, deci $l_0 = 100.000$, coloana 2

- q_x reprezintă probabilitatea de deces în intervalul dintre două vârste consecutive, $(x, x+1)$, coloana 3

- d_x reprezintă numărul de decese dintr-un interval, $(x, x+1)$, coloana 4

- a_x reprezintă fracția de interval trăită, (deoarece cei care decedază în intervalul dintre două vârste consecutive nu mor la momentul 0 al unui interval se acceptă convenția ca aceștia să fie considerați a fi murit la jumătatea intervalului, $a_x = 0,5$, coloana 5

- L_x reprezintă numărul de luni de viață trăite între două vârste consecutive $(x, x+1)$, coloana 6

- T_x reprezintă numărul total de luni de trăit până la o anumită vârstă x, coloana 7

- e_x reprezintă speranța de viață la o anumită vârstă x, coloana 8.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Datele au fost analizate pe mai multe nivele. Pentru prelucrare s-a utilizat pachetul de programe EPIINFO 2002.

TABELUL I
Rate specifice de mortalitate

Intervalul de viață (x, x+5)	Număr supraviețuitori N_x	Număr decese D_x	Rata mortalității M_x	Rata supraviețuirii S_x
0 - 5	196	10	0,050	0,950
5 - 10	182	12	0,069	0,891
10 - 15	170	4	0,028	0,872
15 - 20	162	1	0,006	0,864
20 - 25	161	2	0,012	0,852
25 - 30	157	2	0,012	0,840
30 - 35	154	6	0,038	0,808
35 - 40	147	5	0,034	0,774
40 - 45	142	2	0,014	0,760
45 - 50	135	4	0,029	0,731
50 - 55	131	4	0,030	0,701
55 - 60	126	18	0,142	0,559

Supraviețuirea la 5 ani. Curbele de supraviețuire

Pentru cele 196 cazuri de cancer de rect luate în studiu, în intervalul 1997-2001, supraviețuirea la cinci ani a fost de 54,08%, dacă includem și decesele de alte cauze, respectiv de 64,28% exclusiv prin cancer rectal și metastaze.

Tabelul I prezintă ratele specifice de mortalitate pentru perioada de referință.

Din reprezentarea grafică a curbelor de supraviețuire (fig.1) se observă o tendință descendentă în primul interval, lunile 0-5, deoarece se manifestă mortalitatea postoperatorie; urmează o stabilizare relativă, apoi există două puncte în care panta devine mai rapidă. Acestea corespund intervalelor de 35 de luni de la diagnosticare și respectiv 55 de luni.

Studiul de față a calculat speranța de supraviețuire pentru toate cazurile, indiferent de stadiulukes. Valoarea de 55.9% se situează între limitele valorilor de literatură (Veidenheimer și Collier au găsit valori între 32% și 81% în funcție de ponderea stadiilorukes în structura loturilor).

S-au calculat ratele de supraviețuire la 5 ani pentru cazurile din lotul studiat în

funcție de stadializareaukes. Au fost obținute următoarele valori: stadiul A $S_5 = 85,3\%$; stadiul B1 $S_5 = 76,6\%$; stadiul B2 $S_5 = 71\%$; stadiul C $S_5 = 68,7\%$; stadiul D $S_5 = 8,6\%$.

În general, valorile obținute sunt concordante cu cele din literatură. Se cuvine să ținem cont de faptul că datele cu care s-a făcut comparația nu sunt recente (studiile cele mai noi au în jur de 30 de ani). În timpul scurs de la efectuarea celor mai multe dintre studiile din literatură taxonomia s-a modificat, în prezent funcționând clasificarea din 1992. Valorile obținute în studiul de față reflectă în mod evident progresele realizate în supraviețuire. Rămâne discutabilă valoarea supraviețuirii pentru stadiul C, semnificativ statistic diferită față de cele din literatură; acest fapt se poate datora atât progreselor terapeutice cât și limitei tehnice a metodei actuariale (care nu ține cont de momentul luării în studiu, ci numai de intervalul de timp parcurs în cadrul acestuia). Datele de literatură la care am avut acces nu specifică tehnica utilizată în studiile cu care ne-am comparat. În tabelul II am încadrat valoarea supraviețuirii la 5 ani din studiul de față și valori din literatură.

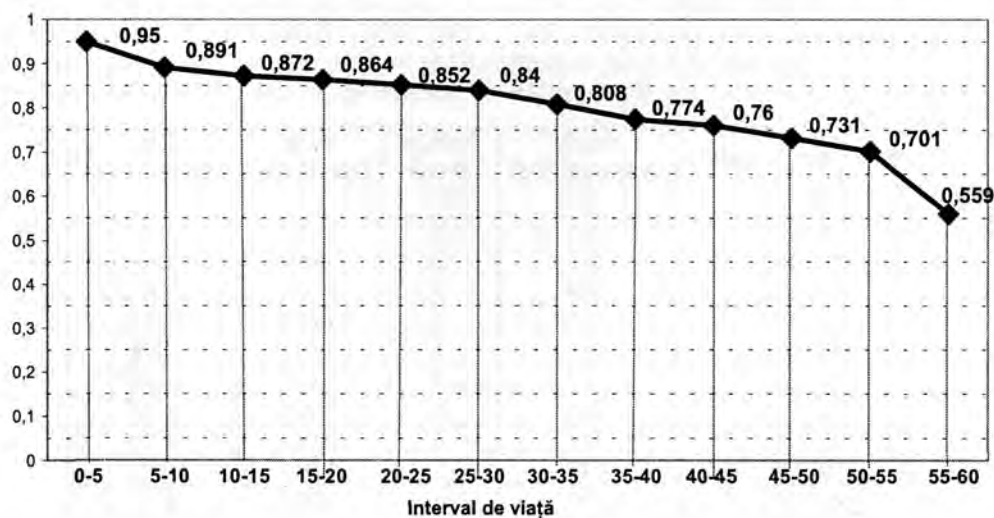


Fig. 1. Rata supraviețuirii raportată la intervalul de viață pentru cohorta studiată

TABELUL II
Supraviețuirea la 5 ani în cancerul de rect
(după Corman - *Colon & Rectal Surgery*, 1998, - adaptat)

Stadiul	Sursa	Interval de studiu	Număr de pacienți	Supraviețuire la 5 ani (%)
Dukes A	Gilbertsen	1940-1959	359	67
	Dukes & Bussey	1928-1952	308	81
	Corman	1962-1971	225	81
	A	1997-2001	14	85,3
Dukes B	Dukes & Bussey	1928-1952	692	64
	Corman	1962-1971	332	62
	Gilbertsen	1940-1959	174	51
	B 1	1997-2001	52	76,6
	B 2	1997-2001	55	71
Dukes C	Dukes & Bussey	1928-1952	1037	32
	Grinnell	1936-1945	221	36
	Corman	1962-1971	204	35
	Gilbertsen	1940-1959	173	33
	Botsford	1960-1965	146	44
	C	1997-2001	52	68,7

Notă: Pe fond gri sunt prezentate rezultatele studiului de față.

Numai pentru stadiul C există diferență semnificativ statistic față de literatură, deci în studiul de față pacienții în stadiul C trăiesc semnificativ statistic mai mult decât în studiile cu care s-a făcut comparația, reamintim distanța de 30 de ani față de cel mai recent studiu (2).

Speranța de supraviețuire

Speranța de supraviețuire sau speranța de viață reprezintă intervalul de timp (numărul de ani) pe care-l mai are de trăit, în medie, o persoană dintr-o cohortă clinică, după un anumit interval de timp, (stabilit *a priori*) de la intervenție, în condițiile mode-

TABELUL III
Distribuția deceselor și pierduților din studiu cohorta cancer de rect - 1999-2001 - S.U.U.B.

Interval (x, x+5)	N _x	D _x	w _x
(1)	(2)	(3)	(4)
0 - 5	196	10	4
5 - 10	182	12	0
10 - 15	170	4	4
15 - 20	162	1	0
20 - 25	161	2	2
25 - 30	157	2	1
30 - 35	154	6	1
35 - 40	147	5	0
40 - 45	142	2	5
45 - 50	135	4	0
50 - 55	131	4	1
55 - 60	126	18	2
	106		

lului de mortalitate al cohortei din care provine. S-a calculat o tabelă de supraviețuire pentru întreaga cohortă, neținând cont de stadiul Dukes.

Menționăm dintre valorile obținute: speranța de supraviețuire la diagnosticare

(considerat momentul 0, inițial) de aproximativ 100 de luni (mai mult de 8 ani) și valoarea de la 5 ani de 32 de luni (aproximativ doi ani și jumătate). Cea mai mare speranță de supraviețuire se află la nivelul intervalului 10-15 luni (la un an după diag-

TABELUL IV

Rezultate pentru serii selectate de rezecții izolate de cancer de rect cu intenție de radicalitate (după M.L. Welton, M.G. Varna, A. Amerhauser în J.A. Norton - *Surgery - Basic Science and Clinical Evidence*, 2001 - adaptat)

Autor	Nr. cazuri	Stadiu Dukes	Supraviețuire la 5 ani (%)	Follow-up (în luni)
Morson (1977)	91	A, B1	100	
Hagen (1983)	36	A	90	33
	18	B1	78	40
Heimann (1992)	14	A, B1	93	48
Obrand (1996)	19	A, B1, B2-1caz	82	58
Garcia-Aguilar (1998)	57	A	97	48
	28	B1	84	55
	14	A	85,3	58
	52	B1	76,6	46
	55	B2	71	36

Notă: Pe fond gri sunt prezentate rezultatele studiului de față.

TABELUL V

Rezultate pentru serii selectate de rezecții de cancer de rect cu intenție de radicalitate și radioterapie postoperatorie sau chimioradioterapie (după M.L. Welton, M.G. Varna, A. Amerhauser în J.A. Norton - *Surgery - Basic Science and Clinical Evidence*, 2001 - adaptat)

Autor	Nr. cazuri	Stadiu Dukes	Radioterapie (Gy)	Chimioterapie	Supraviețuire la 5 ani (%)	Follow-up (în luni)
Rosenthal (1992)	16	2 A 9 B1 5 B2	27 - 57	Nu	94	33
Bailey (1992)	53	35 A 18 B1	45 - 50	Nu	90	44
Minsky (1991)	22	4 A 12 B1 6 B2	43 - 73	Variabil	79	37
Fortunato (1995)	21	2 A 15 B1 4 B2	27 - 63	10%	58	56
Ota (1992)	46	16 A 15 B1 15 B2	53	Variabil	NS	35
	121	14 A 52 B1 55 B2	25 - 50	Variabil	85,3 76,6 71	58 46 36

Notă: Pe fond gri sunt prezentate rezultatele studiului de față.

nosticare) și este de 105 luni (mai puțin de nouă ani). Valorile obținute în studiul de față, așa cum sunt prezentate în tabela de supraviețuire calculată, sunt în concordanță cu cele din literatură care le menționează ca fiind între 33 de luni și 58 de luni. Intervalul larg de variație se datorează atât stadiului diferit al bolii, cât și complexității terapiei aplicate. Valorile cele mai bune s-au obținut pentru stadii Dukes A și B1 abordate complex.

S-a calculat supraviețuirea la 5 ani pentru fiecare din stadiile Dukes: pentru stadiul A e_5 este de 58 de luni, pentru stadiul B1 e_5 este de 46 de luni, pentru stadiul B2 e_5 este de 36 de luni, pentru stadiul C e_5 este de 20 de luni, pentru stadiul D e_5 este de 6 luni. Rezultatele nu diferă semnificativ statistic de cele din literatură (tabelele IV și V).

Nu există deosebire semnificativă statistic între rezultatele studiului de față și cele din literatură, ceea ce confirmă comentariile referitoare la probabilitatea de supraviețuire de la punctul precedent.

CONCLUZII

- Cancerul de rect continuă să reprezinte aproximativ 21% din cancerele digestive. Rata de vindecare în ultimii ani rămâne aproximativ de 50%, chiar în contextul progreselor considerabile în: cunoașterea bolii, investigații biologice și imagistice, tehnici chirurgicale, anestezie și reanimare, terapii adjuvante.

- La noi, constrângerile economice continuă să se facă simțite obligând la abordări mai tradiționale.

- Lucrarea de față a analizat cazurile culese din experiența personală a autorilor într-un interval de cinci ani și s-a focalizat, în principal, pe componenta strict chirurgicală, pe care a analizat-o din perspectiva epidemiologiei clinice printr-un studiu de prognostic și supraviețuire.

- Stadializarea Dukes indică o inci-

dență de 7,04% pentru stadiul A, de 10,45% pentru B1, de 28,4% pentru B2, de 26,36% pentru C și de 21,36% pentru stadiul D. În seria noastră, stadiul A este slab reprezentat, comparativ cu serii din literatură (Jatzko și Lisborg, în 1992, sau Salmon și Asselain, în 1990). Rămâne evident că, în populația de la noi, diagnosticarea se face în stadii avansate. Pe de altă parte restadializarea după 5 ani indică o subevaluare a stadiilor A și C, stadiile B fiind mult mai stabile.

- Rata supraviețuirii la 5 ani pentru întregul lot este de 55,9%, valoare care se situează între cele citate în literatură (Veidenheimer și Coller au găsit valori între 32% și 81%). Ratele de supraviețuire la 5 ani calculate pentru stadiile Dukes sunt descrescătoare de la stadiul A ($S_5 = 85,3\%$), spre stadiul D ($S_5 = 24,5\%$). O situație aparte o are stadiul C a cărui supraviețuire la 5 ani ($S_5 = 59,1\%$) este mai mare decât pentru stadiul B2 ($S_5 = 57,1\%$), rezultate similare citându-se în literatură (1).

- Din tabela de mortalitate calculată pentru întreaga cohortă rezultă la cinci ani o valoare de 32 de luni. Calculând același indice pentru fiecare dintre stadiile Dukes valoarea scade de la 58 de luni pentru Dukes A la 6 luni pentru Dukes D.

- Coroborând ultimele două categorii de indici se pot face afirmații de tipul: dintre pacienții în stadiul A 85,3% supraviețuiesc la 5 ani, iar numărul de luni pe care l-ar mai avea, în medie, de trăit este de 58. Similar pentru stadiul D: 24,5% dintre pacienți supraviețuiesc la 5 ani, iar numărul de luni pe care l-ar mai avea de trăit este de 6.

PARTICULARITĂȚI ȘI LIMITE ALE LUCRĂRII

Considerăm o particularitate majoră a lucrării de față abordarea prospectivă, mai dificil de realizat datorită riscului de a

pierde cazuri în intervalul de timp propus pentru desfășurare. Numai această abordare permite efectuarea unui studiu de supraviețuire, nu foarte frecvent întâlnit în cercetarea medicală. Din acest punct de vedere, studiul desfășurat aparține domeniului epidemiologiei clinice (evidence based medicine) și răspunde cerinței de a aduce noi informații referitoare la prognosticul diferitelor localizări ale bolii canceroase.

Ca și limite ale lucrării menționăm:

- utilizarea metodei actuariale nu este

cea mai exactă dintre tehnicile de calcul a supraviețuirii;

- absența din literatura consultată a specificării metodei utilizate în alte studii (ceea ce face posibil să fi comparat rezultate obținute prin tehnici diferite, aceasta diminuând validitatea rezultatelor);

- literatura cu care s-au comparat rezultatele nu conține date recente pentru indicii pe care i-am folosit;

- populația de studiu a avut un volum relativ mic (ceea ce poate fi o sursă de erori).

BIBLIOGRAFIE

1. Chang AE. *Analising Life Tables*. 6th edition. Kogan Page, 1996.
2. Corman LM. *Colon Rectal Surgery*. 4th edition. Lippincott-Raven, 1998.
3. Marcu GM. *Sănătate Publică și Management. Partea I: Metode și practici*. Cluj-Napoca: Risoprint, 2000
4. Norton JA, Randel Bollinger R, Chang AE et al. *Surgery. Basic Science and Clinical Evidence*. Springer, 2001.

NOUTĂȚI

EFICIENȚA ASPIRINII CA ANTIAGREGANT PLACHETAR LA PACIENTUL CU HIPERLIPOPROTEINEMIE

Aspirina este actualmente cel mai uzual antiagregant plachetar, administrată în doză de 325 mg/zi, ea reducând rata evenimentelor coronariene. La cea mai mare parte din populație Aspirina produce inhibarea ireversibilă a agregării plachetare. Într-un recent studiu realizat la Centrul de Cardiologie Preventivă al Universității din Maryland-SUA, s-a urmărit impactul hipercolesterolemiei asupra responsivității trombocitare la terapia cu Aspirină. Pacienții aveau vârsta medie de 54,3 ani, 72% dintre ei erau bărbați. Toți urmau tratament antiagregant plachetar cu Aspirină, 325 mg/zi, prezentând istoric de boală coronariană sau cel puțin 2 factori de risc pentru boala coronariană. Evalaurea agregării plachetare s-a realizat prin impedanță electrică, iar determinarea rapidă a lipidelor serice s-a efectuat cu un analizor automat. Hiperlipidemia a fost definită ca nivel al colesterolului seric total > 6,2 mmol/l. Răspunsul slab la aspirină a fost definit ca agregabilitate trombocitară > 50%. Rezultatele studiului au demonstrat ca 69% dintre pacienții cu hiperlipidemie nu răspund la terapia cu aspirină, fără diferențe semnificative dacă pacientul este fumător, hipertensiv, sau diabetic. În concluzie se admite că plachetele unui pacient cu dislipidemie sunt înalt trombogene, chiar în ciuda unui tratament hipolipemiant eficace, în determinism intervenind probabil și upregulation-ul expresiei ciclooxygenazei 2. Pacienții cu răspuns slab la Aspirină necesită creșterea dozelor, sau administrarea altor agenți antiagreganți (clopidogrel) (Friend M, Vucenik I, Miller M. Platelet responsiveness to aspirin in patient with hyperlipidaemia. *BMJ* 2003; 326: 82-83).

Magda Buhuș

ACTIVITATEA ANTIBACTERIANĂ IN VITRO ȘI STABILITATEA LA BETA-LACTAMAZE A MEROPENEMULUI

Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, Ioana Bădicuț, D. Buiuc

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr T. Popa" Iași

Facultatea de Farmacie

Disciplina Microbiologie

IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND BETA-LACTAMASE STABILITY OF MEROPENEM (Abstract): The comparative activity of meropenem with that of imipenem, cefotaxime, ceftriaxone and ceftazidime against 856 gram-negative bacilli was studied by an agar dilution method. Meropenem and imipenem were high active against tested strains. Resistance to third generation cephalosporins was high for most microorganisms tested. For rapid detection of metallo-beta-lactamase (MBL)-producing gram-negative bacilli a simple disk diffusion test was used. EDTA, FeCl₂ and CuCl₂ were evaluated as IMP-1 inhibitors. The method is helpful for screening of IMP-1 producers in daily clinical activity. **Key words:** MEROPENEM, THIRD CEPHALOSPORIN GENERATIONS, METALLO-BETA-LACTAMASE

Amplificarea și proliferarea rezistenței printre patogenii nosocomiali și din comunitate a dus la declinul eficienței multor agenți antimicrobieni (1). Această tendință este efectul presiunii selective exercitate de utilizarea intensă a agenților antimicrobieni atât în spital cât și în comunitate. Degradarea enzimatică a agenților antimicrobieni sub acțiunea enzimelor bacteriene, mai ales a răspândirii beta-lactamazelor cu spectru extins reprezintă o problemă pentru agenții beta-lactamici (2).

De la introducerea cefalosporinelor de generația a treia, aproximativ 15-35% din izolatele de *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae* și *Citrobacter freundii* au devenit rezistente la acești agenți (3). Programele de supraveghere a rezistenței au fost inițiate pentru a stabili *pattern*-ul de sensibilitate la agenții antimicrobieni și de a monitoriza amplificarea, transmiterea și expresia genelor de rezistență în diferite populații bacteriene.

Meropenemul este un nou antibiotic beta-lactamic, care, ca și imipenemul, se încadrează în grupul carbapenemelor. Acesta diferă de imipenem prin rezistența la enzima renală dihidropeptidaza-I, o metaloenzimă prezentă în celulele tubilor renali la mamifere. Meropenemul are o activitate foarte bună asupra multor patogeni aerobi și anaerobi, stabilitate la hidroliza diferitelor clase de beta-lactamaze, afinitate deosebită față de proteinele de legare a penicilinelor (4,5).

Rezistența la carbapeneme este semnalată mai ales la *Pseudomonas aeruginosa* și este mediată de plasmide care codifică producerea de metallo-beta-lactamaze (6, 7). Detectarea rapidă a izolatelor gram-negative producătoare de metallo-beta-lactamaze este necesară deoarece genele care codifică aceste enzime sunt mobile și se răspândesc rapid.

Scopul studiului nostru a fost de a investiga activitatea *in vitro* a meropenemului,

comparată cu a altor agenți antimicrobieni asupra unor izolate clinice și de a detecta, prin metode simple, accesibile laboratorului de microbiologie, producătorii de metalo-beta-lactamaze.

MATERIAL ȘI METODE

Tulpini bacteriene. Am investigat un număr de 856 izolate clinice de bacili gram-negativi din care: *Escherichia coli* (638), *Klebsiella* spp. (97), *Enterobacter* spp. (39), *Serratia marcescens* (25), *Citrobacter* spp. (16) și *Pseudomonas aeruginosa* (41) obținute din diverse probe biologice de la pacienți tratați în Spitalul de Urgențe Galați, în perioada 2001-2003.

Bacteriile au fost identificate prin sistemul API 20E, BioMerieux. Pentru controlul de calitate am utilizat *E. coli* ATCC 25922.

Agenți antimicrobieni. Meropenemul provine de la ICI Pharmaceuticals; ceilalți agenți: imipenem, cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxona și aztreonam au fost obținuți din surse comerciale. Concentrațiile duble testate au fost de 0,125-64 mg/L.

Testarea sensibilității. Concentrațiile minime inhibitorii (CMI) au fost determinate prin metoda diluțiilor în agar Mueller-Hinton, cu o densitate a inoculului de aproximativ 10^5 - 10^6 UFC/ml. CMI a fost considerată ca fiind cea mai mică concentrație care inhibă creșterea microbiană vizibilă după incubare 18-20 ore la 37°C. O tulpină a fost considerată sensibilă la meropenem

dacă CMI a fost ≤ 4 mg/L, iar față de celelalte antibiotice mai mică sau egală cu breakpoints stabilite de National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 2002) (8) (tab. I)

Testul pentru detectarea metalo-beta-lactamazelor (MBL)

În studiu am utilizat 4 tulpini de *P. aeruginosa* cu valori ale CMI pentru meropenem > 8 mg/L. Izolatele au fost inoculate pe mediu Mueller-Hinton (Oxoid) repartizat în placi Petri, conform recomandărilor NCCLS (2002). Densitatea inoculului a fost ajustată la aproximativ 10^6 UFC/ml.

Inhibitorii de MBL

Compușii EDTA, $FeCl_2$ și $CuCl_2$ au fost utilizați ca agenți chelatori pentru evaluarea inhibării MBL. Testul a fost efectuat prin metoda dublului disc pentru a urmări apariția efectului sinergic dintre ceftazidim sau imipenem și EDTA, $FeCl_2$, $CuCl_2$.

Discurile de ceftazidim (30μg) (Becton Dickinson) au fost dispuse în placă la o distanță de 2 cm (centru la centru) de discuri de hârtie de filtru impregnate cu câte 2,5 μl din soluțiile inhibitorilor, astfel încât discurile să conțină 1000 μg. În placă au fost dispuse și 4 discuri de imipenem (10 μg) (Becton Dickinson) iar peste 3 din acestea am aplicat câte un disc impregnat cu soluțiile de inhibitor de MBL (câte 1000 μg/disc). Diametrele zonelor de inhibiție din jurul fiecărui disc au fost evaluate după incubare la 37°C, 18h. Toate discurile de

TABELUL I

Criteriile de sensibilitate stabilite conform NCCLS 2002 pentru agenții antimicrobieni incluși în studiu (mg/L)

Agent antimicrobian	Sensibil	Moderat sau intermediar sensibil	Rezistent
Meropenem	sub 4	-	peste 16
Imipenem	sub 4	8	peste 16
Cefotaxim	sub 8	16	peste 32
Ceftriaxona	sub 8	16	peste 32
Ceftazidim	sub 8	16	peste 32
Aztreonam	sub 8	16	peste 32

TABELUL II

Activitatea antimicrobiană a meropenemului (MER) comparată cu cea a imipenemului (IMI), cefotazidimului (CTA), ceftriaxonei (CRO) și ceftazidimului (CAZ)

Tulpini (n)	Agent antimicrobian	CMI (mg/L) CMI 50	CMI 90	Limite CMI	Rezistența %
<i>E. coli</i> (638)	MER	0,125	0,25	0,125-2	0
	IMI	0,125	0,25	0,125-4	0
	CTA	0,25	8	0,125-128	9,57
	CRO	0,25	4	0,125-128	9,25
	CAZ	0,25	4	0,125-128	9,1
<i>Klebsiella</i> spp. (97)	MER	0,125	0,25	0,125-8	0
	IMI	0,125	0,5	0,125-8	0
	CTA	0,25	32	0,125-128	38,03
	CRO	0,5	64	0,125-128	38,03
	CAZ	0,5	64	0,125-128	38,03
<i>Enterobacter</i> spp. (39)	MER	0,125	0,5	0,125-16	2,6
	IMI	0,25	0,5	0,125-16	2,6
	CTA	16	64	0,25-125	56,42
	CRO	16	64	0,25-128	53,85
	CAZ	32	64	0,25-128	56,42
<i>Serratia marcescens</i> (25)	MER	0,5	1	0,5-2	0
	IMI	0,5	1	0,5-4	0
	CTA	16	64	0,5-128	60
	CRO	8	64	0,5-128	52
	CAZ	4	64	0,5-64	52
<i>Citrobacter</i> spp. (16)	MER	0,5	2	0,5-4	0
	IMI	0,5	2	0,5-4	0
	CTA	2	64	0,5-64	43,75
	CRO	8	32	0,5-128	50
	CAZ	1	64	0,5-64	56,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (41)	MER	0,5	4	0,5-16	9,76
	IMI	1	4	0,5-16	9,76
	CTA	4	64	0,5-128	46,35
	CRO	8	64	0,5-128	51,28
	CAZ	1	32	0,5-64	19,52

hârtie de filtru impregnate cu inhibitori de MBL au fost preparate și utilizate în ziua efectuării testului.

REZULTATE

Activitatea antimicrobiană a meropenemului exprimată ca valori ale CMI care inhibă 50%, respectiv 90% din izolate, li-

mite ale CMI și procente de rezistență, comparată cu ceilalți agenți antimicrobieni este prezentată în tabelul II ca frecvențe ale procentelor cumulative ale CMI (mg/L). Meropenemul și imipenemul au fost cei mai activi agenți asupra enterobacteriilor cu peste 90% din tulpini inhibitate de concentrații ≤ 2 mg/L. Asupra izolatelor de *Pseudomonas*

aeruginosa, cele două carbapeneme au valori ale CMI 90 egale cu breakpoint stabilit pentru sensibilitate (4 mg/L).

Cefotaximul, ceftriaxona și ceftazidimul au valori ale CMI 50 pentru *Enterobacter* spp. > 16 mg/L. Jumătate din tulpinile de *S. marcescens* sunt inhibitate la concentrația de 16 mg/L cefotaxim. Spre deosebire de valorile CMI 90 pentru meropenem și imipenem, care sunt foarte scăzute, cele pentru cefalosporinele de generația a treia depășesc de 4-8 ori concentrația stabilită de standard pentru sensibilitate.

Toate enterobacteriile investigate au fost sensibile la meropenem și imipenem; printre izolatele de *P. aeruginosa*, 9,8% au fost rezistente la cele două carbapeneme (tab. II).

Cele mai sensibile la cefalosporinele testate au fost izolatele de *E. coli* pentru care rata rezistenței nu a depășit 10%. *Klebsiella* spp. are o rezistență similară față de cele trei cefalosporine (38%). Peste jumătate din izolatele de *Enterobacter* spp., *S. marcescens* și *Citrobacter* spp. sunt rezistente la cefalosporinele moderne. Procentul izolatelor de *P. aeruginosa* rezistente la ceftazi-

dim este semnificativ mai mic (19,5%) comparativ cu procente de rezistență față de cefotaxim și ceftriaxonă (46,4%, respectiv 51,3%). Figura 1 prezintă zonele de inhibiție pentru unul din izolatele rezistente la imipenem, producător de MBL. În cazul izolatelor de *P. aeruginosa* au fost considerate MBL-pozitive tulpinile a căror zonă de inhibiție în jurul discurilor de imipenem + EDTA au fost > 7 mm, comparativ cu diametrul zonei de inhibiție pentru imipenem singur (9).

Pentru două din cele 4 izolate de *P. aeruginosa* investigate, testul pentru MBL a fost considerat pozitiv; diametrele zonelor de inhibiție din jurul discului de imipenem plus EDTA au depășit cu 9 mm, respectiv 7 mm diametrele zonelor de inhibiție pentru imipenem (IMI/IMI + EDTA au fost de 14/23 mm respectiv 11/18 mm). Diferența diametrelor zonelor de inhibiție pentru celelalte două tulpini a fost de 4 mm și izolatele au fost considerate MBL-negative. În testul cu discul de ceftazidim, efectul inhibitor al EDTA, CuCl_2 și FeCl_2 se constată prin lărgirea zonei de inhibiție a creșterii microbiene care apare între discul de ceftazidim și discurile de hârtie de filtru impregnate cu acestea, plasate la distanță de 2 cm (fig. 1). Efectul sinergic a fost mai evident în cazul discurilor cu EDTA. Testul cu discul de ceftazidim a fost pozitiv pentru toate cele 4 tulpini de *P. aeruginosa*.

Datele din literatură sugerează ca ceftazidimul este un substrat bun pentru test, deoarece producătorii de MBL au frecvent CMI pentru acest agent > 64 mg/L (10). Această metodă pare a fi mai sensibilă decât metoda cu imipenem pentru detectarea MBL prin testul de sinergie al dublului disc.

DISCUȚII

Studiul asupra activității *in vitro* a meropenemului confirmă activitatea foarte bună asupra enterobacteriilor. Meropenemul și

imipenemul manifestă activitate asemănătoare asupra speciilor investigate. Rezultatele sunt comparabile cu cele comunicate de alți autori (11,12,13). Activitatea foarte bună a carbapenemelor, asupra enterobacteriilor este dată și de rezistența deosebită la hidroliza beta-lactamazelor, inclusiv a beta-lactamazelor cu spectru larg și a cefalosporinazelor cromosomale (14,15). Beta-lactamazele care au totuși activitate asupra carbapenemelor sunt metaloenzyme produse de *Xanthomonas maltophilia*, *Flavobacterium odoratum*, *Bacillus cereus*, *Legionella gormanii*.

Aceste enzime au în *situs*-ul lor activ un ion de zinc și sunt rare (16). De asemenea, ionul de zinc este prezent în structura unor carbapenemaze, dihidropeptidaze renale, prezente la mamifere.

Eficiența carbapenemelor este dată și de abilitatea de a trece prin porinile membranei externe. Moleculele mici ale meropenemului au ca țintă PBP2 ale bacteriilor Gram-negative și exercită un efect bactericid rapid.

Izolatele de *E. coli* și *Klebsiella* din lotul investigat cu valori ale CMI > 4 mg/L pentru ceftazidim sau cefotaxim produc probabil beta-lactamaze cu spectru larg.

Izolatele de *Enterobacter* spp., cu valori ale CMI > 8 mg/L sunt probabil producători de beta-lactamaze tip 1. Din cele 638 izolate de *E. coli*, aproximativ 9% au fenotip care sugerează producerea de beta-lacta-

maze cu spectru larg, dar toate sunt sensibile atât la meropenem cât și la imipenem; izolatele de *Klebsiella* au același comportament. Izolatele de *Enterobacter* spp., rezistente la cefalosporinele de generația a treia, rămân sensibile la carbapeneme.

Identificarea rapidă a izolatelor producătoare de MBL este necesară pentru a controla infecția. Multe din aceste izolate sunt rezistente la cefalosporinele cu spectru larg, cefamicine și carbapeneme. MBL pot hidroliza virtual toate beta-lactaminele și nu sunt sensibile la inhibitorii de beta-lactamază (17). Enzimele de tip IMP-1 au fost primele MBL identificate la izolatele clinice de *S. marcescens*, *K. pneumoniae* și *P. aeruginosa* în Japonia (18). Recent, rezistența la carbapeneme mediată prin achiziționarea de MBL este semnalată mai ales pentru *P. aeruginosa* în numeroase țări (6). Utilizarea unei metode simple, ușor de efectuat este indicată pentru identificarea curentă în laborator a producătorilor de MBL.

În concluzie, rezultatele noastre confirmă eficiența deosebită *in vitro* a meropenemului asupra izolatelor de enterobacterii, inclusiv asupra producătorilor de beta-lactamaze cu spectru larg sau de cefalosporinaze cromosomale.

Metoda dublului disc cu imipenem sau ceftazidim pentru screening-ul producătorilor de MBL este un test simplu, care poate fi practicat curent în laboratorul clinic.

BIBLIOGRAFIE

1. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project CARE Phase 2, *Clin Infect Dis* 1999; 29: 245-252.
2. Bush K. Beta-lactamases of increasing clinical importance. *Curr Pharm Design* 1999; 5: 839-845.
3. Jones RN. The emergent needs for basic research, education and surveillance of antimicrobial resistance. Problems facing the report from the American Society for Microbiology Task Force on Antimicrobial resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 161: 157-161.
4. Edwards JR. Meropenem: a microbiological overview. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (suppl A): 1-17.
5. Jabes D, Della-Bruna C. Comparative affinity of the penem FCE 25199 and other beta-lactamases for PBPs from different bacterial species. *Inersci Conf Antimicrob Agents Chemother* 1990; 237 (Abstract 906).

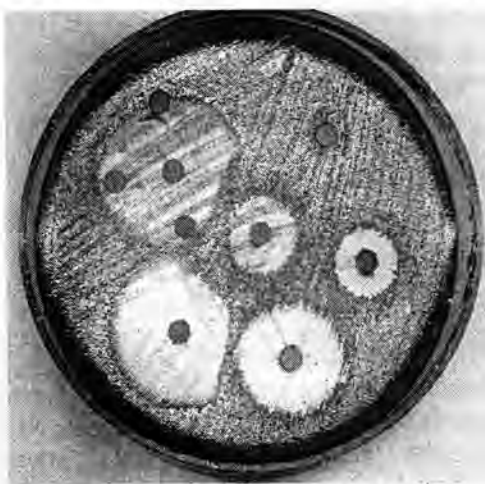


Fig. 1. Efectul inhibitor al EDTA, FeCl_2 și CuCl_2 în testul cu ceftazidim (în jumătatea superioară a plăcii) și cu imipenem (în jumătatea inferioară a plăcii)

6. Gibb AP, Tribudharat C, Moore RA et al. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with a new blaIMP allele, bla IMP-7. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 255-258.
7. Mavroidi A, Tsakris A, Tzelepi E, Pournaras S, Loukova V, Tzouvelekis LS. Carbapenem-hydrolyzing VIM-2 metallo-beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* from Greece. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 1041-1042.
8. *** National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002. Methods for dilution antimicrobial tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard M7-A5. National Committee for Clinical Laboratory Standard, Wayne, PA.
9. Yang D, Won LK, Yum JH, Shin HB, Rossalim GM, Chong Y. Imipenem-EDTA disk method for differentiation of metallo-beta-lactamase-producing clinical isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol* 2002; 40 (10): 3798-3801.
10. Senda K, Arakawa Y, Nakashima K et al. Multifocal outbreaks of metallo-beta-lactam producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum beta-lactam including carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 349-353.
11. Clarke AM, Zenicov SJV. In vitro activity of meropenem against clinical isolates obtained in Canada. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (suppl. A): 47-55.
12. Schito GC, Sanna A, Chezzi C et al. In vitro activity of meropenem against clinical isolates in a multicentre study in Italy. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (suppl. A): 57-72.
13. Bauernfeind A, Jungwirth R, Schweighart S. In vitro activity of meropenem, imipenem, the penem HRE 664 and ceftazidime against clinical isolates from West Germany. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (suppl. A): 73-84.
14. Moellering RC, Eliopoulos GM, Sentochnik DE. The carbapenems: New broad spectrum beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (suppl. A): 1-7.
15. Neu HC, Novelli A, Chin N. In vitro activity and beta-lactamase stability of a new carbapenem SM-7338. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1009-1018.
16. Jaconis JP, Sanders CC. Purification and characterization of inducible beta-lactamases in *Aeromonas* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 44-51.
17. Bush K. Metallo-beta-lactamases: a class apart. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (suppl. 1): S48-S53.
18. Arakawa Y, Murakami M, Suzuki K et al. A novel integron-like element carrying the metallo-beta-lactamase gene bla_{IMP}. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1612-1615.

NOUTĂȚI

EPIDEMIOLOGIA CANDIDEMIILOR - UN STUDIU DE 3 ANI

Fungemiile reprezintă astăzi o problemă de sănătate publică prin mortalitatea ridicată și recuperarea dificilă, ce implică creșterea semnificativă a perioadei de spitalizare. Un studiu realizat de autori americani privind infecțiilor sistemice determinate de fungi concluzionează: a) sunt infecții endogene favorizate de imunodepresii dar și de intervenții chirurgicale mari; b) incidența fungemiilor în ultimii 3 ani este în creștere lentă dar constantă (de la 5.6: 100.000 de pacienți spitalizați în 2001, la 6.8: 100.000 de internări în 2002); c) cei mai frecvenți agenți etiologici sunt levurile din genul *Candida*, în special *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*; d) deși rezistența la chimioterapie nu este încă semnificativă clinic, au fost izolate tulpini de *C. krusei*, *C. glabrata* și *C. haemulonii* rezistente la amfotericină B, agent antifungic de elecție în infecțiile grave (Diekema DJ, Messer DJ, Brueggemann AB et al. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1298-1302).

Daniela Bosnea

ACTIVITATEA CEFALOSPORINELOR DE GENERAȚIA A PATRA ASUPRA UNOR IZOLATE CLINICE DE ENTEROBACTERII

Cristina Tuchiluş¹, Antonia Poiată¹, Ioana Bădicuț¹, Andra Teodor²,
V. Luca², Lucia Grigore², D. Buiuc¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Disciplina de Microbiologie

2 Disciplina de Boli Infecțioase

FOURTH GENERATION CEPHALOSPORINS ACTIVITY AGAINST CLINICAL ISOLATES OF *ENTEROBACTERIACEAE* (Abstract): Cefpirome and cefepime are a novel group of cephalosporins which contain a positively charged quaternary ammonium at carbon 3 of the dihydrothiazone ring. The antimicrobial agents cefpirome, cefepime, cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefoperazone and imipenem were tested against clinical isolates of *Escherichia coli* (n= 302) and *Klebsiella* spp. (n=62) obtained during september-december 2002 from patients of Galați Emergency Hospital. The fourth generation cephalosporins cefpirome and cefepime have similar *in vitro* activities to the third generation cephalosporins. *E. coli* showed the comparable resistance rates for all cephalosporins. Against *Klebsiella* spp. strains cefpirome was less active (35.5% resistance) than cefepime (25.8% resistance). As expected, imipenem had excellent activity (100% susceptibility). **Key words:** CEFPIROME, CEFEPIME, FOURTH GENERATION CEPHALOSPORINS, ENTEROBACTERIA

Dezvoltarea cefalosporinelor a avut ca bază acidul 7-aminocefalosporanic la care s-au atașat noi substituenți în poziția C-7 și C-3, astfel că s-au obținut noi compuși cu activitate mai bună și spectru larg, asociate cu creșterea ratei de penetrare prin membrana externă a bacteriilor, stabilitatea la hidroliza beta-lactamazelor și afinitate crescută pentru proteinele de legare a penicilinelor (PLP).

Scopul principal urmărit în obținerea de noi beta-lactamine constă în stabilitatea la hidroliza produsă de beta-lactamaze. Cefalosporinele de generația a treia, cum ar fi ceftazidimul și cefotaximul sunt hidrolizate de beta-lactamazele derepresate cromosomal prezente la numeroase specii bacteriene și de enzimele codificate plasmidic, din clasa A, modificate prin mutații (1).

După anii 1980 au fost introduse în experimente clinice primele cefalosporine de generația a patra, cefpirom și cefepim, care conțin un substituent de amoniu quaternar încărcat pozitiv în poziția carbon 3 a nucleului dihidrotiazonic (2). Acest substituent reduce afinitatea pentru beta-lactamaze, iar încărcarea pozitivă crește abilitatea de a pătrunde prin membranele bacteriene (3).

Prin urmare, acești compuși au o activitate *in vitro* mai bună, comparativ cu cefalosporinele de generația a treia, asupra speciilor Gram-negative, mai ales asupra enterobacteriilor (4).

În acest studiu a fost investigată activitatea *in vitro* a cefpiromului și cefepimului asupra unor izolate clinice de enterobacterii și comparată cu a altor beta-lactamine.

MATERIAL ȘI METODE

Izolate clinice. Au fost incluse în studiu 364 enterobacterii, din care 302 *Escherichia coli* și 62 *Klebsiella* spp., izolate din urină, de la pacienți spitalizați în Secția Urologie a Spitalului de Urgențe, Galați, în perioada septembrie-decembrie 2002. *Escherichia coli* ATCC 25922 a fost utilizată ca tulpină de referință.

Testarea sensibilității. Concentrațiile minime inhibitorii (CMI) pentru fiecare izolat au fost determinate prin metoda diluțiilor duble în agar Mueller-Hinton, cu

un inoculum bacterian de 10^4 UFC/spot. Rezultatele au fost citite după incubare peste noapte la 37°C , iar CMI a fost considerată ca fiind cea mai mică concentrație de antibiotic care inhibă creșterea bacteriană vizibilă. Agenții antimicrobieni testați, valorile National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 2001) (5) pentru punctele de ruptură (breakpoints) și limitele concentrațiilor testate (mg/L) sunt prezentate în tabelul I. Pentru interpretarea rezultatelor am utilizat breakpoints pentru categoria total sensibil.

TABELUL I

Agenții antimicrobieni, breakpoints și limitele concentrațiilor testate

Agent antimicrobian	Prescurtarea	Breakpoints (mg/L)	Limitele concentrațiilor testate
Cefpirom	CFR	sub 8	0,125-128
Cefepim	CFP	sub 8	0,125-128
Cefotaxim	CTX	sub 8	0,125-128
Ceftriaxona	CRO	sub 8	0,125-128
Ceftazidim	CAZ	sub 8	0,125-128
Cefoperazona	CPZ	sub 16	0,25-128
Imipenem	IPM	sub 4	0,06-128

TABELUL II

Distribuția procentelor cumulative ale concentrațiilor minime inhibitorii (CMI)

Tulpini	Agent	Procentul tulpinilor inhibitate la o anumită concentrație (mg/L)											
		0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128
<i>E. coli</i> (302)	CFR			8,4	88	89,4	90	90,7	92,7	93,3	94,7	96	100
	CFP			41,1	77	79,5	84,1	87,4	91,4	94	97,4	100	
	CTX		15,9	55	89	89,4	90,7	90,7	92,1	94	94,7	100	
	CRO		9,9	58,9	89	90,7	90,7	92,7	92,7	94	94,7	98,7	100
	CAZ		20,5	55,6	89	90,1	90,1	92,7	94	95,4	96	100	
	CPZ		8,6	22,5	59	67,5	82,1	85,4	87,4	91,4	92,7	98	100
	IPM	3,3	25,2	84,8	99	98,7	100						
<i>Klebsiella</i> spp. (62)	CFR			16,1	55	61,3	64,5	64,5	64,5	71	80,6	80,6	100
	CFP			32,2	58	64,5	64,5	64,5	74,2	83,9	90,3	100	
	CTX		16,1	51,6	58	61,3	71	71	71	77,4	90,3	100	
	CRO		9,7	41,9	65	64,5	67,7	74,2	74,2	77,4	77,4	90,3	100
	CAZ		19,4	48,4	71	71	71	74,2	74,2	80,6	83,9	96,8	100
	CPZ		6,5	29	48	54,8	58,1	61,3	64,5	64,5	64,5	90,3	100
	IPM		32,2	45,2	97	96,8	100						

TABELUL III

Activitatea comparativă *in vitro* (mg/L) a cefpiromului și cefepimului asupra izolatelor clinice de enterobacterii

Agent antimicrobian	<i>E. coli</i>			<i>Klebsiella</i> spp.		
	CMI 50	CMI 90	%R*	CMI 50	CMI 90	%R
Cefpirom	0,5	2	7,3	0,5	128	35,5
Cefepim	0,25	8	8,6	0,5	32	25,8
Cefotaxim	0,25	2	7,9	0,25	32	29
Ceftriaxona	0,25	1	7,3	0,25	64	25,8
Ceftazidim	0,25	1	6	0,25	32	25,8
Cefoperazona	0,5	16	8,6	0,5	64	35,5
Imipenem	0,25	0,5	0	0,25	0,5	0

* %R- procent de rezistență

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Detalii ale activității agenților antimicrobieni testați sunt prezentate în tabelul II. Activitatea cefalosporinelor de generația a treia și a patra a fost asemănătoare, cu peste 90% din izolatele de *E. coli* inhibitate de concentrații care nu depășesc breakpoints pentru sensibilitate (tab. II).

Procentul tulpinilor de *Klebsiella* spp. a fost însă mai mic la concentrații corespunzătoare punctelor de ruptură pentru categoria sensibil (71-74,2%). Față de aceste izolate, activitatea cefpiromului este mai scăzută: doar o proporție de 64,5% este inhibată de concentrații sub 8 mg/L. Comparativ cu celelalte cefalosporine testate, imipenemul este mult mai activ: toate bacteriile sunt sensibile la concentrații ce nu depășesc 2 mg/L.

Valoarea CMI 50 pentru cefepim și cefpirom nu depășește 0,5 mg/L, fiind ceva mai ridicată comparativ cu cefotaximul, ceftriaxona și ceftazidimul (tab. III).

Valorile CMI 90 sunt mult mai mari comparativ cu CMI 50. Acest aspect sugerează existența unei sensibilități heterogene în cadrul izolatelor testate. Conform breakpoints pentru fiecare agent antimicrobian se poate evalua procentul izolatelor rezistente. Rezistența izolatelor de *E. coli* față de beta-lactaminele testate este comparabilă, cu limite de 6-8,6%. Procentul izolatelor

rezistente la cefepim este ușor mai ridicat (8,6%) față de valoarea pentru cefpirom (7,3%). Mult mai ridicate sunt însă procentele de rezistență corespunzătoare izolatelor de *Klebsiella* spp. (tab. III). Rezultatele indică un procent de rezistență față de cefpirom (35,5%) mai mare decât pentru cefepim (25,8%). Valorile mici ale CMI pentru imipenem pot fi corelate, conform studiilor efectuate de Livermore și Yang (6) cu calea diferită de pătrundere în celulă a carbapenemelor. Rezistența la imipenem este asociată cu pierderea unei proteine a cărei greutate moleculară corespunde proteinei D2 (7). Dar nu este încă precizat dacă această proteină are rol de porină care permite pasajul imipenemului (6).

Rezultatele sugerează că cefpiromul și cefepimul au activitate asemănătoare cu a cefalosporinelor de generația a treia. Pe parcursul terapiei cu cefalosporine de generația a treia se pot selecta mutanți derepreșați stabili producători de cefalosporinaze din clasa C (1). Cefalosporinele de generația a patra sunt mai puțin afectate de acești mutanți și își mențin eficiența clinică. Acești compuși sunt stabili la acțiunea beta-lactamazelor mediate plasmidic din clasa A, cum ar fi cele de tip TEM, elaborate de *E. coli*. Cefepimul, cefpiromul sunt mai rezistente la acțiunea diferitelor enzime care hidrolizează cefalosporinele de generația a treia.

CONCLUZII

Aceste rezultate statistice capătă semnificație clinică în situația când rezistența bacteriană afectează eficiența terapiei de primă intenție și trebuie selectat un alt agent.

Cefalosporinele de generația a patra, deși cu activitate *in vitro* similară cu a celor din generația a treia, au multe caracteristici

avantajoase: afinitate ridicată pentru proteinele de legare a penicilinelor, penetrare mai bună prin membrana externă a bacteriilor gram-negative și stabilitate crescută la acțiunea beta-lactamazelor.

Riscul selectării de mutanți derepresați producători de cefalosporinaze este mult mai scăzut, cefalosporinele de generația a patra menținându-și eficiența clinică.

BIBLIOGRAFIE

1. Bryan LE, Godfrey AJ. Beta-lactam antibiotics: Mode of action and bacterial resistance. In: Lorian V editor. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 3rd edition, 1991: 599-664.
2. Pucci MJ, Boice-Sowek J, Kessler RE, Dougherty TJ. Comparison of cefepime, ceftazidime and cefaclidine binding affinities for penicillin binding proteins in *Escherichia coli* K-12 and *Pseudomonas aeruginosa* S. C. 8329. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2312-2317.
3. Hayashi S, Nakanishi E, Okunishi M, Kurita Y, Mizutani A. Patent. *Eur Pat Appl EP* 554004, 1993, 21.
4. Bryskier A. C-3' quaternary ammonium cepheems, a new wave of cephalosporins. *Clin Microbiol Infect* 1995; 1 (1): 1-3.
5. ***. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2001. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*. Approved Standard Document M7-A4.
6. Livermore DM, Yang Y. Comparative activity of meropenem against *Pseudomonas aeruginosa* strains with well-characterized resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (suppl. A): 149-159.
7. Nikaido H. Outer membrane barrier as mechanism of antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1831-1836.

NOUȚĂȚI

TRATAMENTUL PRIN LDL - AFEREZĂ ÎN CURSUL SARCINII

La pacientele cu hipercolesterolemie familială homozigotă, tratate prin LDL - afereză prin absorbție pe dextran sulfat, apariția unei sarcini este o eventualitate rară și care impune unele considerații privind posibilitatea continuării tratamentului sau despre efectele nocive potențiale ale tratamentului cu statine. Autorii raportează două cazuri de sex feminin, aflate în tratament prin LDL - afereză, la care apariția sarcinii nu a fost urmată de întreruperea tratamentului, iar evoluția maternă a fost fără evenimente patologice obstetricale sau coronariene, iar copiii s-au născut eutrofici și fără malformații. Aceste observații se alătură și altor comunicări din literatura de specialitate, care consideră LDL-afereza o posibilitate adaptată hipercolesterolemiei familiale homozigote, cu potențial de agravare majoră în timpul unei sarcini. Hipercolesterolemia severă din cursul sarcinii se însoțește de creșterea rezistenței arteriale, mai ales la nivelul arterei ombilicale, cu un risc crescut de hipotrofie fetală. LDL - afereza utilizată în cursul sarcinii se poate asocia măsurilor dietetice și tratamentului cu colestiramină (Schlienger JL, Brignon P, Grunenberger F. Traitement par LDL - aphérese au cours de la grossesse, *Presse Med* 2003, 32, 603).

Corina Dima-Cozma

ARGUMENTAREA APLICĂRII TRATAMENTULUI CONSERVATOR ÎN CANCERUL MAMAR

M. Pricop¹, Liliana Strat¹, Simona Muscă², Anca Negură¹, S. Slătineanu¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Clinica a IV-a Obstetrică Ginecologie

Spitalul Clinic de Obstetrică Ginecologie "Cuza Vodă" Iași

2 Laboratorul de Anatomie Patologică

ARGUMENTATION OF CONSERVATIVE TREATMENT IN BREAST CANCER

(Abstract): We analyze 112 patients with breast conservative treatment operated in our clinic in the last 5 years. Breast preservation surgery represented 30.35% of all cases treated for breast cancer in this interval of time. In other 63 situations breast conservative treatment was tempted but finally given up due to justified motivations and decision for mastectomy was adopted as optimal. Rigorous selection of patients for conservative surgery was our care. Tumor size, excisional margins, nodal status were the main criteria. Correlation with breast volume, age, patient's opinion were also important. Preservation of breast in women interested and cosmetic results were the purposes of our attitude. Breast conserving therapy may be indicated only respecting the oncological principles and close surveillance of patients is obligatory. **Key words:** BREAST CONSERVING THERAPY, BREAST PRESERVATION SURGERY

Procedeele conservatoare s-au impus în epoca modernă în protocolul terapeutic al cancerului mamar precoce. Dezideratul principal este ridicarea complexului tumoral primar în condiții de siguranță oncologică, interesul cosmetic devenind secundar. Pacientelor cu forme de cancer ce pot beneficia de tratament conservator le este necesară o informare corectă preoperatorie, astfel încât să-și poată exprima opțiunea.

MATERIAL ȘI METODĂ

În intervalul 1 ianuarie 1998 - 31 decembrie 2002, în Clinica a IV-a Ginecologie, s-au practicat 112 intervenții conservatoare pentru cancer mamar.

Vârsta pacientelor s-a încadrat în următoarele grupe: sub 25 ani: 1; 26-30 ani: 4; 31-35 ani: 7; 36-40 ani: 13; 41-45 ani: 18; 46-50 ani: 21; 51-55 ani: 14; 56-60 ani: 13; 61-65 ani: 3; 66-70 ani:

7; 71-75 ani: 7; peste 75 ani: 4. Limitele de vârstă au fost 24, respectiv 79 ani. Cazurile cu vârste până la 45 ani au reprezentat 38,39% din total.

Diagnosticul a fost realizat utilizând triplul test (examen clinic, imagistică medicală, citologie/histologie). Citologia aspiratului prin puncție cu ac fin (CAAF) a fost semnificativă (celularitate malignă) în 36 de cazuri. În situațiile incerte (citologie suspectă fără a putea afirma malignitatea) am apelat la biopsie excizională cu examen extemporaneu sau analiză histologică la parafină. Examenul extemporaneu a fost solicitat pentru diagnostic și concludent la 60 de paciente. În 35 de cazuri atitudinea terapeutică a fost orientată (uneori temporizată) de certitudinea diagnosticului histologic pe secțiuni finale la parafină.

Tratamentul conservator a constatat în 104 mastectomii parțiale cu disecție axilară (DA)

și 8 mastectomii parțiale fără DA. Specimenul de mastectomie parțială a fost marcat intraoperator pentru orientarea anatomopatologului. Limitele exciziei chirurgicale au fost întotdeauna examinate microscopic; când au fost necesare, au fost practicate re-excizii pentru a realiza margini libere. Renunțarea la DA a fost motivată de stadiul precoce al bolii (in situ) sau vârsta înaintată (peste 70 ani) și tarele organice ale unor paciente cu cancer in situ sau microinvasiv.

Stadiul bolii a fost: Tis: 13; T1: 60; T2: 36; Tx: 3 (paciente la care mastectomia parțială a fost practică în alte servicii). Status-ul ganglionar s-a încadrat astfel: N0: 8; N1: 62; N2: 34; Nx: 8.

Radioterapia a fost indicată de rutină pacienților tratate conservator. Alte forme de tratament (chimioterapia, hormonoterapia) au fost aplicate selectiv funcție de status-ul ganglionar și/sau alți factori de prognostic.

Marea majoritate a pacienților au respectat indicațiile privind ritmicitatea controalelor postoperatorii și s-au prezentat corect în cadrul programului de supraveghere. S-au înregistrat 6 recurențe după tratament conservator (comparativ cu 5 la paciente ce au beneficiat de chirurgie radicală în același interval). Recurențele loco-regionale au apărut după 1-2 ani de la cura inițială. 5 au fost tratate prin chirurgie radicală (mastectomie) și 1 prin radioterapie.

DISCUȚII

Evoluția concepțiilor referitoare la biologia cancerului mamar a determinat schimbarea atitudinii cu privire la chirurgia curativă a bolii.

Din anii '80 procedeele radicale modificate sunt utilizate în paralel cu cele care păstrează sânul. Tratamentul chirurgical conservator înregistrează o creștere evidentă a ponderii în cadrul variantelor de tehnică operatorie. Tratamentul axilei a fost de asemenea moderat în sensul orientării

spre disecția axilară limitată. Extirparea ganglionilor limfatici din porțiunea joasă și mijlocie a axilei (nivelele I și II) este practică în prezent în cele mai multe instituții. Disecția ganglionară de rutină a fost eliminată din tratamentul cancerului mamar in situ datorită numărului foarte redus de cazuri cu invazie ganglionară (1). Disecția axilară nu oferă nici un beneficiu terapeutic pentru paciente cu ganglioni negativi, dar poate antrena morbiditate importantă. Chirurgul este parte integrantă dintr-o echipă multidisciplinară care are în îngrijire pacienta cu cancer mamar.

Din 1995 practicăm chirurgia conservatoare în paralel cu conduita radicală (2). Ponderea tratamentului conservator a fost în continuă creștere (30,35% în anii 1998-2002). În intervalul analizat numărul pacienților tratate conservator a evoluat astfel: 14 în 1998 (16,86%); 27 în 1999 (47,76%); 29 în 2000 (34,52%); 22 în 2001 (31,88%); 20 în 2002 (27,02%). Principiul esențial care trebuie respectat este cel al siguranței oncologice, rezultatul cosmetic este important dar secundar.

Indicația terapiei conservatoare trebuie să aibă în vedere categoria de paciente interesate de păstrarea sânului. În condițiile practicii noastre am putut constata că percepția bolii este mult mai intensă decât interesul armoniei somatice, în consecință ne confruntăm cu situații în care paciente care ar putea beneficia de tratament conservator solicită radicalitatea.

Vârsta pacienților este un factor care trebuie luat în considerare la alegerea conduitei optime. Cazurile cu vârste tinere ridică probleme speciale, cele mai multe fiind interesate de terapia conservatoare. Chirurgul dorește să ofere unei paciente tinere șansa de a-și păstra sânul, fără a fi tentat să „forțeze” într-o măsură indicația terapiei conservatoare. Între femeile tinere candidate pentru terapie restrânsă există cazuri ce solicită mastectomia ca „garanție”

a unei supraviețuiri de mai lungă durată. Pacientele cu vârste înaintate (70 de ani sau mai mult) pot prezenta afecțiuni organice asociate care contraindică intervențiile chirurgicale de durată, în consecință DA poate fi motivat exclusiv din protocolul operator.

Pacientele candidate pentru terapie conservatoare au fost selectate în funcție de dimensiunea tumorii (raportată la volumul sânului), status-ul ganglionar, alți factori de prognostic histopatologici.

Problema marginilor libere ale exciziei chirurgicale are implicații profunde. Nu se poate vorbi de chirurgie conservatoare fără certitudinea siguranței oncologice. Responsabilitatea anatomopatologului este evidentă. Dimensiunea marginilor microscopice ale exciziei considerată „sigură” este încă un aspect controversat. Considerăm că 2 mm este o limită acceptabilă și o utilizăm ca atare în practică (3,4). Incertitudinile cu privire la siguranța exciziei trebuie clarificate intraoperator sau conduita finală se temporizează până la obținerea rezultatului final pe secțiuni la parafină (5).

Practicăm puncția aspirație cu ac fin și considerăm această metodă fiabilă și foarte utilă deoarece permite inițierea protocolului terapeutic. În situațiile cu CAAF neconcludentă apelăm la EE. Limitele EE trebuie cunoscute și respectate atât de anatomopatolog cât și de clinician (leziuni mici de 1 cm, cazuri cu leziuni multicentrice sau multifocale) (6). În aceste situații imagistica medicală are un aport important pentru orientarea diagnosticului. EE este foarte util în contextul terapiei conservatoare pentru aprecierea marginilor exciziei chirurgicale și decizia privind conduita (7). Realizăm întotdeauna orientarea specimenului pentru ca anatomopatologul să poată testa corect toți versanții exciziei. Re-exciziile pentru a realiza margini libere au fost necesare în 19 cazuri.

Diagnosticul anatomopatologic pe secțiuni definitive la parafină este singurul

care oferă certitudinea. Toate cazurile analizate au fost confirmate în acest mod. Nu au existat disconcordanțe între examenul extemporaneu și cel pe secțiuni definitive.

Tipul histologic agresiv al leziunii, multicentricitatea/multifocalitatea, limitele „strânse” ale exciziei, prezența componentei intraductale extensive, invazia spațiului vasculolinfatic, alți factori de prognostic defavorabil constituie contraindicații ale terapiei conservatoare. În intervalul analizat ne-am confruntat cu astfel de aspecte în 63 de situații (paciente la care s-a tentat inițial cura conservatoare și în final s-a practicat mastectomia).

Supravegherea cazurilor tratate conservator este obligatorie. Am constatat că în ultimii ani se manifestă o disciplină mai riguroasă a pacienților operate în sensul că se prezintă la control conform indicațiilor primite.

Recurențele după tratament conservator au o semnificație mai puțin gravă decât cele survenite după tratament radical (8). În lotul analizat au existat 6 paciente ce au prezentat recurențe loco-regionale. Dintre acestea, una nu s-a prezentat la control 2 ani după intervenția primară, două paciente au prezentat în timp 2 recurențe, ceea ce traduce un tip tumoral agresiv. Tratamentul recurențelor a constat în excizie chirurgicală pentru confirmare, urmată de mastectomie radicală în 5 cazuri și radioterapie într-un caz. Se consideră că recurențele survenite după tratament conservator nu au impact asupra supraviețuirii la distanță. Toate pacientele din studiul nostru sunt în viață și programul de supraveghere continuă.

CONCLUZII

Pacientele cu cancer mamar precoce beneficiază de terapia conservatoare (mastectomie parțială cu margini sigure, disecție axilară, radioterapie). Ponderea tratamentului conservator este în continuă creștere.

Terapiile adjuvante sunt secvențe ale protocolului terapeutic la fel de importante ca și chirurgia.

BIBLIOGRAFIE

1. Pricop M, Strat L, Muscă S et al. Breast Cancer Conservative Treatment. Role of Axillary Dissection, Radiotherapy and Systemic Therapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; XXII (Suppl. 2001): 60-61.
2. Pricop M, Strat L, Muscă S et al. Evoluția tratamentului conservator al cancerului mamar în Clinica a IV-a Obstetrică-Ginecologie U.M.F. Iași în perioada 1 ianuarie 1993-1 septembrie 2002, *Congresul Național de Obstetrică-Ginecologie*, București, 2002.
3. Muscă S, Strat L, Slătineanu S, Negură A, Pricop M. Conceptul „marginilor libere” în chirurgia conservatoare a cancerului mamar. Considerații practice. *Congresul Național de Obstetrică-Ginecologie*, București, 2002.
4. Pricop M, Strat L, Muscă S et al. Tratamentul conservator al cancerului mamar. *Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași* 2000; 145.
5. Ellis IO, Elston CW, Evans AJ, Wilson ARM, Pinder SE. Diagnostic, techniques and examination of pathological specimens. In: Elston CW, Ellis IO editors. *The Breast*. London: Churchill Livingstone, 2000.
6. Muscă S, Strat L, Ioanid N, Hoghii E, Pricop M. Valoarea examenului citologic al aspiratului prin puncție cu ac fin în diagnosticul cancerului mamar. *Rev Med Chir* 2001; 105 (supl. 1): 96-98.
7. Pricop M, Strat L, Muscă S et al. Tratamentul conservator al cancerului mamar. Experiența clinică a IV-a Obstetrică-Ginecologie în perioada 1 ianuarie 1993 - 1 aprilie 2001. *Rev Med Chir* 2001; 105 (supl. 1): 104-106.
8. Pricop M, Daniil C, Muscă S et al. Breast carcinoma conservative treatment. Locoregional recurrences: Incidence, risk factors and prognosis. *Eur J Cancer* 2002; 38 (suppl. 3).

NOUTĂȚI

EXERCIȚIUL FIZIC ȘI FUNCȚIA ENDOTELIALĂ ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Studii invazive și neinvazive au arătat o corelație semnificativă între funcția endotelială a arterelor coronare și cele ale antebrațului la pacienții cu boală coronariană. Astfel, modificarea diametrului arterei brahiale la hiperemia reactivă la acetilcolină poate reflecta vasodilatația dependentă de endoteliu a arterelor de mărime similară cu alte localizări. Pe baza acestor premise se poate presupune că antrenamentul fizic poate ameliora disfuncția endotelială a arterelor periferice, iar acest efect benefic se poate traduce printr-un flux crescut sanguin la musculatura periferică. Hornig și colab. au studiat diametrul și viteza fluxului sanguin al arterei radiale în repaus, în cursul hiperemiei reactive (dilatația dependentă de endoteliu) și în cursul administrării de nitroprusiat (dilatația independentă de endoteliu) înainte și după patru săptămâni de exerciții izometrice zilnice. Ei au arătat că efortul fizic cu brațele a ameliorat relaxarea dependentă de endoteliu la pacienții cu insuficiență cardiacă. Hambrecht și colab. au cercetat efectele efortului regulat aerob la 20 pacienți cu FE sub 40% și au arătat că fluxul sanguin la membrele inferioare în cursul perfuziei cu acetilcolină a fost accentuat comparativ cu grupul de control. Ameliorarea a fost atribuită creșterii vasodilatației dependente de endoteliu cu creșterea formării NO. Un alt studiu al lui Hambrecht și colab. a demonstrat îmbunătățirea dilatației dependente de endoteliu la vasele epicardice la bolnavi cu boală coronariană. După patru săptămâni de antrenament la cicloergometru, grupul care a efectuat efortul a avut o creștere cu 29% a rezervei de flux comparativ cu grupul de control. Mai multe studii sunt necesare pentru a confirma ipoteza (Pina IL, Apstein CS, Balady GJ et al. Exercise and heart failure. A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation and prevention. *Circulation* 2003; 107: 1210-1255).

F. Mitu

APORTUL CISTOGRAFIEI ÎN DIAGNOSTICUL UNOR TRAUMATISME VEZICALE

V. Gheorghiu, C. Costache, V. Radu, T. Țăranu
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
Clinica de Urologie

THE CONTRIBUTION OF CYSTOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF BLADDER TRAUMA (Abstract): With the aim of the evaluation of cystography as a diagnostic method, this study has retrospectively analysed 22 cases of bladder rupture (19) or perforation (3). When performed, the retrograde cystography has made the accurate diagnosis immediately in all the 15 cases (100%). The adequate filling and the x-rays made after the bladder evacuation are the main conditions, that allow the visualisation of the contrast material extravasation. Out of the remaining 7 cases, the urographic cystography has made the correct diagnosis in 6 of them (86%) and the method should be indicated in cases with concomitant rupture of the membranous urethra. **Key words:** BLADDER RUPTURE, BLADDER PERFORATION, RETROGRADE CYSTOGRAPHY, UROGRAPHIC CYSTOGRAPHY

Traumatismele vezicii urinare sunt relativ rare și experiența clinică necesară unui diagnostic corect se câștigă în timp. Circumstanțele etiopatogenice care concură la apariția acestor traumatisme sunt variate iar probabilitatea leziunilor traumatiche asociate influențează semnificativ morbiditatea. De aceea, diagnosticul precoce și exact al rupturilor sau perforațiilor vezicale se impune cu necesitate (1,2,3,4), influențând alegerea tratamentului adecvat (2,3). Identificarea episodului traumatic, o anumită simptomatologie urinară, abdominală sau abdomino-pelvină sugerează cu probabilitate eventualitatea unei leziuni traumatiche vezicale și orientează în alegerea celor mai potrivite explorări paraclinice pentru a confirma diagnosticul. Între acestea sunt de reținut ecografia, creșterea progresivă a ureei sanguine (5), tomografia computerizată (3,4,6). Dar metoda care contribuie semnificativ la diagnostic este cistografia, retrogradă în primul rând (1,2,3,4) și urografică atunci când prima nu poate fi

efectuată (1). Studiul nostru își propune să evalueze valoarea metodei în stabilirea unui diagnostic corect.

MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada 1 ianuarie 1992 - 31 decembrie 2001, au fost observate în Clinica de Urologie Iași 66 cazuri cu traumatisme ale vezicii urinare (fig. 1).



Fig. 1. Repartiția etiologică a traumatismelor vezicale

Deoarece problemele de diagnostic sunt asemănătoare, ne vom referi doar la rupturile și perforațiile endoscopice ale vezicii urinare. Rupturile vezicale au fost înregistrate după contuzie abdominală (14 cazuri: 56%) sau consecutiv unei fracturi de arc anterior al bazinului (7 cazuri: 28%); identificarea episodului traumatic nu a fost posibilă în 4 cazuri (16%) și leziunea a fost etichetată drept ruptură spontană. Cele 10 perforații au fost produse după rezecție transuretrală a unei tumori vezicale (8 cazuri: 80%) și după litotritie endoscopică (2 cazuri: 20%).

Explorarea radiologică în scop diagnostic a fost utilizată la 22 pacienți și a constat în cistografie retrogradă (15 pacienți: 68%) sau urografie (7 pacienți: 32%).

Cistografia retrogradă a fost efectuată deci cu prioritate, ori de câte ori contextul etiopatogenic și/sau tabloul clinic (hematurie macroscopică, micțiuni penibile și frecvente, distensie abdominală progresivă, creșterea ureei sanguine) au ridicat suspiciunea de leziune vezicală: contuzie abdominală (8 cazuri), ruptură spontană (4 cazuri) și perforație endoscopică (3 cazuri). La ultimii 3 pacienți, perforația s-a manifestat la 24-48 ore după rezecție (2 cazuri) sau litotritie endoscopică (1 caz) și a fost sugerată de evacuarea unei cantități reduse de urină pe sonda uretrală, asociată cu dureri vii în etajul abdominal inferior. Pentru realizarea cistografiei retrograde, s-a procedat astfel:

- inserția unei sonde uretrale Foley a demore;
- introducerea progresivă, sub presiune blândă a unei cantități de 300-400 ml Odiston diluat;
- efectuarea unui film din incidență antero-posterioară;
- declamparea sondei și măsurarea cantității de lichid recuperate;
- efectuarea unui alt film după evacuarea vezicii.

S-a recurs la urografie în cazurile cu fractură de bazin, fie datorită rupturii consecutive de uretră membranoasă (5 cazuri), fie pentru a evita o eventuală infectare a hematomului pelvin. Doar într-un singur caz, urografia s-a efectuat postoperator deoarece explorarea chirurgicală în urgență nu a reușit să identifice ruptura vezicală sugerată de o anumită evoluție postoperatorie. Observația aceasta ilustrează convingător interesul major al precizării preterapeutice a diagnosticului și se referă la un pacient de 47 ani, internat în clinică între 10.03.-10.04.1996. Inițial, între 27.02.-10.03, a fost internat de urgență într-un spital județean pentru fractură de bazin și stare de șoc consecutivă. După deșocare, la câteva ore de la internare, suspiciunându-se o leziune traumatică intraperitoneală, s-a procedat la laparotomie: nu se constată leziuni ale viscerelor intraperitoneale, dar impresionează hematoma voluminos pelvisubperitoneal, extins și retroperitoneal. Cistotomia exploratoare nu a evidențiat vreo leziune vezicală, deși din vezică s-au evacuat doar 30-50 ml lichid hemoragic. Ruptura consecutivă a uretrei membranoase (cateterism uretral eșuat!) a impus cistostomia suprapubiană. Evoluția postoperatorie a fost marcată de o extravazare trenantă a urinei pe tubul de dren, pe sonda de cistostomie evacuându-se o cantitate mult mai redusă de urină. În clinica noastră, examenul clinic și radiologic (radiografie de bazin, urografie retrogradă, urografie) au confirmat diagnosticul de ruptură a uretrei membranoase, secundară unei fracturi cvadrupe de arc anterior al bazinului. Cistografia urografică evidențiază extravazarea extraperitoneală a opacefiantului, confirmând suspiciunea clinică de ruptură vezicală. S-a intervenit chirurgical și s-a suturat, cu mare dificultate datorită aderențelor strânse la fața posterioară a simfizei pubiene, o ruptură verticală de 2,5-3 cm, situată pe peretele antero-lateral drept,



Fig. 2. Fractură de arc anterior al bazinului cu ruptură vezicală extraperitoneală. Extravazarea este vizibilă pe filmul tardiv de cistografie urografică

juxtacervical. Stenoza posttraumatică a uretrei membranoase a fost rezolvată după 3 luni printr-o altă intervenție.

REZULTATE

Ruptura sau perforația vezicii au fost demonstrate la toți pacienții la care s-a efectuat cistografia retrogradă (100%). Nu s-au observat complicații datorate procedurii. Cistografia urografică a confirmat suspiciunea de ruptură vezicală în 6 cazuri (86%); într-un alt caz, la care nu s-au obținut filme cistografice tardive, metoda a eșuat în precizarea diagnosticului, ruptura intraperitoneală fiind evidențiată de explorarea chirurgicală. Cistografia, retrogradă sau urografică, s-a dovedit utilă în precizarea tipului de ruptură sau perforație: extraperitoneală (6 rupturi și 3 perforații) sau intraperitoneală (12 rupturi).



Fig. 3. Cistografie retrogradă: extravazarea intraperitoneală a contrastului



Fig. 4. Cistografie retrogradă, înainte și după declamparea sondei uretrale : perforație extraperitoneală

Semnul cistografic major, caracteristic rupturii sau perforației, a fost extravazarea opacefiantului și difuziunea acestuia ca fuzee opace dispuse sub- și latero-vezical (fig. 2 și 4) sau în cavitatea peritoneală, ca opacefiere care continuă cranial vezica (fig. 3).

Modificarea formei vezicii urinare a fost observată doar în rupturile extraperitoneale secundare unei fracturi de bazin. În acest tip de ruptură, vezica a apărut cu axul mare dispus vertical (fig. 2), aspect de flacăra sau de lacrimă („tear drop bladder”). Această modificare a morfologiei vezicale este determinată de hematoma pelvin consecutiv fracturii de bazin. Ca și ascensiunea eventuală a vezicii, este un semn care informează indirect despre amploarea hematomului.

DISCUȚII

În 1940, Weyrauch și Peterfi au demonstrat experimental că extravazarea opacefiantului este dependentă de dimensiunile

rupturii și de gradul de umplere al vezicii (7). Cea mai bună metodă, aptă să evidențieze rapid leziunea în majoritatea cazurilor, rămâne în continuare cistografia retrogradă (1,2,3,4), descrisă încă din 1932 de Martin (7) și considerată superioară tomografiei computerizate (4,6). „Nu există înlocuitor pentru cistografia retrogradă, atunci când ruptura vezicală este suspectată” (1). Trebuie efectuată respectând riguroase măsuri de asepsie. Dacă se suspicionează o ruptură concomitentă a uretrei, datorită unui anume tip sugestiv de fractură de bazin, prezenței sângelui la meatul uretral, prostatei mult ascensionate la examenul digital rectal sau echimozei perineo-scrotale, se impune efectuarea unei uretrografii retrograde înainte de a proceda la cateterism uretral. După ce sonda Foley a fost inserată, se introduce o cantitate de 250-400 ml substanță de contrast în soluție apoasă diluată. Este important să se rețină că vezica trebuie umplută cu minimum 250

ml opacifiant. Dacă nu apare contracția detrusorului, umplerea poate fi oprită atunci când apare o senzație de disconfort la pacientul cooperant sau la 400 ml la pacientul confuz sau comatos, pentru a evita accentuarea de natură iatrogenă a leziunii traumatiche (1,4,7). O cantitate redusă de substanță de contrast, sub 250 ml, poate să nu evidențieze rupturile mici, eventual obturate. Umplerea vezicii se poate face, dacă este posibil, sub control fluoroscopic. Se recomandă efectuarea unui film din incidență antero-posterioară și eventual un altul din incidență oblică. Obligatorie este efectuarea unui film după golirea vezicii. Semnul caracteristic rupturii sau perforației vezicale este extravazarea opacefiantului în spațiul pelvin subperitoneal sau în cavitatea peritoneală. Aspectul extravazării sugerează cu acuratețe tipul intra- sau extraperitoneal al rupturii. Modificarea morfologiei vezicale este determinată de urohematomul pelvin și caracterizează rupturile extraperitoneale consecutive fracturii de bazin.

În rupturile extraperitoneale, tipul de extravazare poate fi simplu, limitat la spațiul perivezical sau complex, depășind limitele acestui spațiu (2). Tipul complex de extravazare a fost observat de Corriere și Sandler la nivelul scrotului (25%), coapsei (8%), peretelui abdominal anterior (8%), penisului (8%), găurii obturatoare (3%), spațiului retroperitoneal (3%). Ruptura diafragmei uro-genitale favorizează extravazarea mediului de contrast spre scrot în 89% din cazuri și este singura cale de difuziune a opacefiantului spre coapsă și penis. Extravazarea spre scrot se poate face și prin canalul inghinal. De obicei extravazarea are loc în vecinătatea focarului de fractură, dar au fost și cazuri când extravazarea s-a produs într-o zonă situată la distanță de focarul de fractură. În cazuistica studiată nu am înregistrat tipul complex de extravazare.

Există o serie de cazuri în care cistografia retrogradă nu informează corect. Cauzele principale sunt umplerea vezicii cu cantități mici de substanță de contrast și/sau leziunea de dimensiuni reduse (1,4,7). Se adaugă obturarea breșei vezicale de către o ansă intestinală sau epiploon, precum și unele deficiențe de tehnică. Nu am înregistrat asemenea rezultate fals negative în cazurile la care am recurs la cistografie retrogradă, acuratețea metodei fiind de 100%, comparabilă cu aceea raportată de alți autori (1,4).

Atunci când, în fracturile de bazin cu ruptură a uretrei membranoase dovedită prin uretrografie retrogradă, există suspiciunea de ruptură concomitentă a vezicii urinare, justificată de examenul clinic și paraclinic (la palpate bimanuale nu se percepe glob vezical iar ecografia evidențiază un revărsat lichidian în spațiul perivezical sau intraperitoneal), urografia este o alternativă care poate aduce, pe filme tardive de cistografie, un argument suplimentar și convingător pentru un diagnostic preoperator cât mai exact. Poate fi efectuată ori de câte ori tensiunea arterială nu este scăzută. Factorul limitant principal este timpul mult mai lung necesar umplerii suficiente a vezicii, ceea ce explică unele rezultate fals-negative (14%).

CONCLUZII

Rupturile și perforațiile vezicii urinare sunt leziuni traumatice rare. Ori de câte ori există suspiciunea producerii lor, cistografia retrogradă este metoda cea mai sigură și rapidă de diagnostic. Umplerea adecvată a vezicii și filmul obținut după evacuare sunt condițiile principale care contribuie la acuratețea metodei. În rupturile concomitente de uretră membranoasă, cistografia urografică este o alternativă utilă, care trebuie luată în considerație.

BIBLIOGRAFIE

1. Carroll PR, McAninch JW. Major bladder trauma: the accuracy of cystography. *J Urol* 1983; 130: 887-888.
2. Corriere JH, Sandler C. Mechanism of injury, patterns of extravasation and management of extraperitoneal bladder rupture due to blunt trauma. *J Urol* 1988; 139: 43-44.
3. Lee JY, Cass AS. Lower urinary and genital tract trauma. *Curr Op Urol* 1993; 3: 194-198.
4. Hussmann DA. Diagnostic techniques in suspected bladder injury. In: McAninch JW editor. *Traumatic and Reconstructive Urology*. WB Saunders Company, 1996, 261-267.
5. Shah PH, Kim KH, Ramirez-Schon G, Reynolds BM. Elevated blood urea nitrogen: an aid to the diagnosis of intraperitoneal rupture of the bladder. *J Urol* 1979; 122: 741-743.
6. Mee SL, McAninch JW, Federle MP. Computerized tomography in bladder rupture: diagnostic limitations. *J Urol* 1987; 137: 207-209.
7. Lieberman AH, Walden TB, Bogash M, Pollack HM, Kendall AR. Negative cystography with bladder rupture: presentation of 2 cases and review of the literature. *J Urol* 1980; 123: 428-430.

NOUTĂȚI

CARBONATUL DE LANTHANUM ÎN TRATAMENTUL BOLII OSOASE LA PACIENȚII DIALIZAȚI

Un grup de 17 cercetători din țări europene, Africa de Sud și Tenerife au efectuat un studiu multicentric pentru a compara efectele carbonatului de lanthanum (Fosrenol trade mark) și a carbonatului de calciu în terapia bolii osoase la pacienții hemodializați cronic. Carbonatul de lanthanum (LC) (Fosrenol trade mark) este un tratament nou și neobișnuit pentru hiperfosfatemie. Studiul efectuat în această fază III, a comparat efectele LC și carbonatului de calciu (CC) asupra osteodistrofiei renale (ODR) la pacienții dializați. Au fost tratați, în mod randomizat, 98 de pacienți: 49 pacienți cu LC și 49 pacienți cu CC. S-a practicat biopsia osoasă la momentul începerii studiului și după un an de tratament. Biopsii perechi au fost disponibile pentru histomorfometrie statică și dinamică la 33 LC și 30 CC pacienți. Probe de sânge au fost prelevate la intervale regulate pentru analize biochimice și monitorizarea efectelor secundare ale terapiei. Rezultatele au arătat că LC a fost bine tolerat și nivelul fosforului a fost bine controlat în ambele grupuri de studiu. Incidența hipercalcemiei a fost mai mică în grupul LC (6% vs. 49% pentru CC). La început, subtipurile de ODR au fost egal distribuite, ODR mixtă fiind cea mai frecventă. La un an de urmărire, în grupul LC, 5 din 7 pacienți care au avut inițial un turnover osos scăzut (fie boală adinamică a osului, fie osteomalacie) și 4 din 5 pacienți cu hiperparatiroidism inițial au evoluat spre normalizarea turnoverului osos. Numai un pacient tratat cu LC a evoluat spre boală adinamică a osului, comparativ cu 6 pacienți din grupul CC. În grupul cu LC, numărul pacienților cu boală adinamică a osului, osteomalacie sau hiperparatiroidism a scăzut de la 12 (36%) inițial la 6 (18%), în timp ce în grupul cu CC a crescut de la 13 (43%) inițial, la 16 (53%). În concluzie, LC este puțin absorbit, bine tolerat și bun kelator de fosfat. La un an de tratament cu LC, pacienții dializați nu au evoluat spre un turnover osos scăzut (spre deosebire de pacienții tratați cu CC) și nu are efectele negative ale aluminiului asupra osului (D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol trade mark) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63 Suppl 85: 73-78).

Mihaela Munteanu

ANTIBIOTICOPROFILAXIA ÎN CHIRURGIA
CANCERULUI COLORECTAL

I. Costea, M.R. Diaconescu, R. Terinte, M. Glod, R. Chiriac, V. Bulimar
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină Stomatologică
Clinica a IV-a Chirurgie

ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN COLORECTAL CANCER'S SURGERY (Abstract): The prophylactic use of antibiotics in the purpose of decreasing the frequency and severity of surgical infections is still controversial. The practical need of defining the concept of antibiotic prophylaxis gave rise to numerous polemics in the literature. This paper presents a retrospective study on 103 cases whom diagnostics were colon and rectum cancer, that were operated in the IV-th Surgical Clinic in 1993-2002 period; at these patients was done antibiotic prophylaxis local and systemic before, during and after operating. This method made possible the registration of a minimum number of cases with surgical infection (7 cases, representing only 7% of the operated patients): a case (1%) with peritoneal collection (needing the surgical evacuation of this collection) and in 6 cases, parietal superficial infections, which imposed the prolong of drainage for almost 7 days. Starting from the basic principles of antibiotic therapy, this paper aims at outlining practical guidelines for a judicious antibiotic prophylaxis. **Key words:** ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS, COLON, RECTUM, CANCER

Utilizarea antibioticelor în practica chirurgicală curentă poate îmbrăca două mări: antibioticoterapia curativă (unanim acceptată) și antibioticoprofilaxia, subiect de controverse și polemici în literatura de specialitate. Practica curentă precum și necesitatea de a institui un tratament adecvat fiecărui caz în parte, ținând cont de principiul general valabil după care este mult mai ușor de a preveni boala decât de a o trata, stau la baza practicării antibioticoprofilaxiei judicios argumentate.

MATERIAL ȘI METODĂ

În intervalul 1993 - 2002, în clinica a IV-a chirurgie au fost operați un număr de 103 bolnavi cu neoplasm colo-rectal în diferite stadii de evoluție, la care s-a practicat extirparea tumorilor prin diverse tipuri de colectomii, rezecții sau amputații în 76 cazuri (indice de operabilitate 76%, indice

de rezecabilitate 54,1%). Într-un procent de 51,5% intervențiile au avut un caracter paleativ. În 36 cazuri (35%) s-au respectat principiile chirurgiei oncologice colo-rectale. În toate cazurile, în cadrul pregătirii preoperatorii, s-a practicat antibioticoprofilaxia locală (pregătirea colonului a însemnat și administrarea de neomicină 4 grame/zi, distribuite în patru prize, în ultimele trei zile înaintea operației) și antibioticoprofilaxia generală (ampicilină, gentamicină și inconstant, metronidazol), începută cu o zi înaintea intervenției chirurgicale și continuată postoperator, după caz, 5-7 zile.

REZULTATE

Analizând evoluția postoperatorie a celor 103 pacienți supuși intervenției chirurgicale rezultă o morbiditate de 30,5%. Au fost înregistrate următoarele complicații în perioada postoperatorie imediată:

- abcese intraabdominale: 1 caz, 0,97 %;
- supurații parietale: 6 cazuri, 5,82 %;
- fistule anastomotice: 2 cazuri, 1,94 %;
- ocluzii intestinale: 2 cazuri, 1,94 %;
- complicații ale colostomiei: 3 cazuri, 2,91 %;
- complicații embolice ale membrelor inferioare: 2 cazuri, 1,94 %;
- complicații urogenitale: 6 cazuri, 5,82 %.

Rezultă, în condițiile practicării antibioticoprofilaxiei, un număr de 7 cazuri (6,79 %) de infecții chirurgicale postoperatorii.

În ceea ce privește rezultatele postoperatorii la distanță, doar 38 de bolnavi au răspuns invitației de a se prezenta la controale periodice după intervenția chirurgicală, dintre aceștia supraviețuind la 5 ani doar 24 de pacienți (23,3 %).

DISCUȚII

Utilizarea antibioticelor în chirurgie, în special în chirurgia oncologică, trebuie să țină seama de anumite particularități ale infecției chirurgicale:

- infecția chirurgicală este de obicei polimicrobiană, germenii incriminați fiind într-un sinergism care nu trebuie ignorat, antibioticul ales trebuind să "anihileze" toți "partenerii" acestui sinergism;
- pacientul, bolnav de cancer are un status imunologic modificat, fie anterior producerii bolii (statusul imunologic alterat permițând îmbolnăvirea), fie modificat de evoluția bolii sau chiar de tratamentul administrat (citostatice, analgetice puternice sau substanțe anestezice absolut necesare actului chirurgical etc.) (1);
- practicarea antibioticoterapiei nu poate să nu țină seama de costurile acestui tratament, net favorabil ideii de prevenire a infecțiilor (cel puțin a infecțiilor postoperatorii) printr-o antibioticoprofilaxie corect argumentată.

Antibioticoterapia curativă poate începe într-o formă empirică, bazată pe criterii

clinice de diagnostic etiologic (înainte de precizarea diagnosticului bacteriologic și de cunoașterea antibiogramelor) și utilizează, în general, antibiotice cu spectru larg care să acopere germenii cel mai probabil incriminați; acest tratament este aplicat în special pacienților cu tare organice și un status imunologic deficitar (2) care nu pot aștepta până la obținerea rezultatelor la examenul bacteriologic și va fi continuat de o antibioticoterapie țintită, dictată de antibiogramă. Dacă rezultatele antibioticoterapiei "empirice" sunt satisfăcătoare nu este obligatorie abandonarea acesteia întrucât pot fi diferențe de sensibilitate a germenilor la antibiotice *in vivo* față de antibiograma efectuată *in vitro* (3). Antibioticoterapia țintită trebuie menținută cel puțin 5 zile, prelungirea duratei de tratament fiind dictată de evoluția clinică (îmbunătățirea stării generale, cel puțin 3 zile de afebrilitate etc.) și paraclinică (normalizarea parametrilor biologici, sterilizarea bacteriologică locală etc.) a bolii (4).

În practicarea antibioticoterapiei curative pot fi comise următoarele erori ("păcatele antibioticoterapiei"):

- antibioticoterapie fără a se cunoaște diagnosticul unei stări febrile (antibioticul este utilizat în loc de antitermic);
- antibioticoterapie cu indicații greșite (viroze etc.);
- greșeli de asociere ale antibioticelor;
- greșeli ale căii de administrare: administrarea orală la un pacient neocooperant sau care prezintă tulburări de tranzit (vărsături, intoleranță digestivă etc.); administrare locală (poate induce hipersensibilizarea organismului sau crearea de tulpini rezistente la antibioticul respectiv) etc.;
- greșeli de conducere a antibioticoterapiei: durata tratamentului nu este concordantă cu evoluția clinică a bolii, utilizarea antibioticului în doze sau concentrații necorespunzătoare etc.;
- utilizare abuzivă a tratamentului cu

antibiotice (în special erori ale antibioticoprofilaxiei etc.);

- nerespectarea riguroasă a regulilor de aseptie și antisepsie.

A doua circumstanță în care sunt utilizate antibioticele în chirurgie o reprezintă antibioticoprofilaxia (5). Interpretând rezultatele obținute (practicarea sistematică a antibioticoprofilaxiei în chirurgia cancerului colonorectal, la care se referă și prezentul articol) și nu numai (practicarea antibioticoprofilaxiei la pacienții vârstnici care suportă reintervenții etc.), bazați pe o atentă și largă consultare a literaturii de specialitate care a facilitat dobândirea experienței în domeniu (4,5,6), au permis conturarea următoarelor principii care pot sta la baza practicării unei antibioticoterapii preventive:

- antibioticoprofilaxia se practică doar în situațiile în care riscul de infecție o justifică;
- se alege antibioticul cu spectru antimicrobian adecvat dar cu toxicitate minimă, ghidați de diagnosticul etiologic stabilit după criterii clinice;
- momentul administrării trebuie astfel ales încât să ajungă la concentrația tisulară bactericidă în perioada de timp presupusă a fi contaminantă;
- doza administrată (în priză unică sau mai multe prize) trebuie să protejeze pacientul pe toată perioada contaminantă; în acest sens trebuie cunoscută perioada de înjumătățire a antibioticului utilizat, pe lângă durata intervenției chirurgicale;
- întreruperea antibioticoprofilaxiei înainte ca efectele secundare ale acesteia să depășească beneficiile.

Utilizarea nediscriminatorie a antibioticoprofilaxiei trebuie descurajată pentru că poate induce apariția de gemeni rezistenți la antibiotice sau poate produce reacții de hipersensibilizare determinând o alergizare a organismului la toată clasa de antibiotice respectivă (7).

Antibioticoprofilaxia s-a dovedit eficientă, reducând riscul apariției infecțiilor chirurgicale postoperatorii în următoarele situații:

- intervenții chirurgicale gastroduodenale cu risc înalt, efectuate pentru: ulcer gastroduodenal stenozant, cancer gastric, intervenții în condițiile unei secreții acide gastrice diminuate;
- intervenții chirurgicale cu risc înalt pe căile biliare: angiolită acută, icter mecanic, litiaza căii biliare principale, cancerul căilor biliare, manevre endoscopice pe calea biliară principală, reintervenții pe tractul biliar, pacienți în vârstă de peste 60 de ani;
- intervenții chirurgicale care presupun rezecții și anastomoze intestinale;
- intervenții chirurgicale efectuate pe cord sau vasele mari, precum și intervenții chirurgicale la pacienții cu afecțiuni valvulare cardiace preexistente;
- intervenții chirurgicale care presupun abord transosos (craniotomii, sternotomii etc.);
- intervenții chirurgicale pe tractul urogenital (sau pe tractul digestiv) care presupun existența unui timp septic;
- intervenții chirurgicale pe faringe și esofag în continuitate cu disecția gâtului sau mediastinului;
- plăgi accidentale sau operatorii cu contaminare masivă, cunoscută (în condițiile existenței contaminării, fără expresie clinică locală sau generală, în momentul administrării antibioticului se practică o antibioticoterapie metafilactică) sau previzibilă (în momentul administrării antibioticului nu există contaminarea) și distrucții tisulare ischemiante; o categorie specială o reprezintă plăgile cu potențial septic anaerob (*Clostridium*) la care, pe lângă antibioticoprofilaxie este necesară și o imuno-profilaxie pasivă și activă.

Practicarea antibioticoprofilaxiei poate fi periclitată de următoarele erori:

- utilizarea unui antibiotic inefficient;
- administrarea unei doze inadecvate sau cu o durată de administrare incorectă.

CONCLUZII

1. Antibioticoprofilaxia judicios argumentată este benefică, determinând scăderea gravității și frecvenței infecțiilor chirurgicale postoperatorii.

2. De antibioticoterapia profilactică pot beneficia în primul rând pacienții cu un status imunologic deficitar (prioritar bolnavii de cancer) la care evoluția unei infecții postoperatorii este de obicei gravă, precum

și pacienții care urmează să suporte intervenții chirurgicale care presupun existența unui timp septic.

3. Utilizarea nediscriminatorie, oarbă a antibioticoprofilaxiei trebuie descurajată pentru că poate avea consecințe nedorite (induce apariția de germeni rezistenți la antibiotice, reacții de hipersensibilizare etc.).

4. Ținând cont de principiul general valabil după care este mult mai ușor de a preveni boala decât de a o trata, fiecare medic practician va trebui să instituie tratamentul adecvat, atent argumentat, pentru fiecare caz în parte.

BIBLIOGRAFIE

1. Crawford JM. The gastrointestinal tract. In: *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 6th edition, 1999, 775-844.
2. Angelescu N. Infecția chirurgicală. In: *Tratat de patologie chirurgicală*. București: Ed. Medicală, 2001, 442-445.
3. Allum WH, Slaney G, McConkey CC. Cancer of the colon and rectum in the West Midlands. *Brit J Surg* 1994; 81: 1060-1063.
4. McArdie CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ* 1994; 302: 1501-1505.
5. Vaschon F. Pratique rationnelle de l'antibiotérapie a visée preventive (dite aussi prophylactique) en chirurgie. *J Chir* 1986; 29: 74-81.
6. Stroescu V. *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Vol. II. București: Ed. Medicală, 1995, 426-429.
7. Runkel NS, Schlag P, Schwartz V. Outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. *Br J Surg* 1991; 78: 183-188.

NOUȚĂȚI

FOMEPIZOLUL - ANTIDOT ÎN INTOXICAȚIA CU ALCOOLI

Fomepizolul, (produs farmaceutic Antizol 1g/ml), a fost utilizat pentru tratamentul de urgență al intoxicațiilor cu alcool, în special cu metanol și etilenglicol. Substanța acționează prin blocarea competitivă a alcooldehidrogenazei. Enzima, determină metabolizarea celor doi alcoolii la metaboliți toxici responsabili de acidoza metabolică, tulburările vizuale și afectarea renală, care apar în aceste intoxicații. Doza administrată se stabilește în funcție de greutatea corporală, substanța se administrează în perfuzie intravenoasă și în cazurile grave poate fi asociată cu dializa. Poate determina reacții adverse: cefalee (14%), vomă (11%), greață, somnolență, afectarea senzației gustative cu gust metalic (6%) (Megarbane B, Fompeydie D, Garnier R, Baud FJ. Treatment of a 1,4-butandienol poisoning with fomepizole. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40-46).

Cornelia Mircea

ROLUL TOMOGRAFIEI COMPUTERIZATE ÎN DIAGNOSTICUL CARCINOMULUI TRANZIȚIONAL DE UROTELIU SUPERIOR

D. Negru¹, Dana Cici Ghiorgiu¹, R. Reu¹, Irina Negru², C. Pricop², C. Novac², C. Daniil¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Disciplina Radiologie-Imagistică Medicală

2 Disciplina de Urologie

TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE UPPER URINARY TRACT - DIAGNOSIS BY COMPUTED TOMOGRAPHY (Abstract): **Purpose:** to evaluate the computed tomography (CT) semiological criteria used in the diagnosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. **Materials and methods:** 26 patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract underwent preoperative CT. In all cases nephroureterectomy was performed and CT and histopathologic findings were compared. **Results:** 16 tumors were infiltrative and 10 tumors were sessile. The smallest tumour had 7 mm diameter and the largest one 13 cm. Associated focal hydronephrosis appeared in 11 cases and diffuse hydronephrosis in 7 cases. The vast majority of these tumors (69,23%) had a 21 to 50 Hounsfield Units enhancement. **Conclusions:** CT is a powerful tool to diagnose transitional cell carcinoma of the upper urinary tract when data acquired in intravenous urography and echography are equivocal. **Key words:** TRANSITIONAL CELL CARCINOMA, DIAGNOSIS, COMPUTED TOMOGRAPHY

Tumorile pielocaliceale reprezintă între 5 și 10% din totalitatea tumorilor renale și aproximativ 5% din totalitatea tumorilor dezvoltate din epiteliul urotelial al întregului tract urinar (1,2,3,4, 5,6,7,8,9). Sunt considerate tumorile decadelor a 7-a, vârsta medie la care sunt diagnosticate fiind de 65 ani (1,2,). Raportul bărbați:femei este de aproximativ 3:1. Incidența tumorilor pielocaliceale este în creștere dar nu se poate aprecia dacă este o creștere reală a incidenței sau este rezultatul unui diagnostic precoce, prin metode de screening general cu utilizare tot mai largă în prezent (1,2,4,7,10).

Tumorile pielocaliceale pot fi întâlnite ca leziuni unice și unilaterale dar adesea apar în cadrul unei neoplazii uroteliale difuze.

Tumorile pielocaliceale pot invada grăsimea sinusului renal, grăsimea peribazi-

netală și în cazurile avansate parenchimul renal și chiar pot trece de capsula renală în grăsimea perirenală (1,2,8,11,12). Tumorile pielocaliceale au o gravitate evolutivă deosebită. Prin posibilitățile de penetrație rapidă a peretelui căii urinare superioare care este foarte subțire, tumorile pielocaliceale evoluează mult mai agresiv decât cele vezicale (10,11).

Scopul studiului a fost de a reevalua criteriile de semiologie CT utilizate pentru diagnosticul carcinomului tranzițional de uroteliu superior.

MATERIAL ȘI METODĂ

În lotul de studiu am introdus un număr de 26 cazuri de tumori maligne pielocaliceale explorate CT în perioada ianuarie 1996 - octombrie 2002.

Pentru fiecare caz, baza de date a

inclus: parametrii demografici, date clinice, date de laborator, explorări radiologice complementare, aspectul CT pre- și post-contrast, aspectul operator, date de anatomie patologică.

Din studiul nostru au fost excluși pacienții cu diagnostic histopatologic de carcinom tranzițional cu alte localizări – ureter, vezică urinară.

Examinarea tuturor pacienților a fost realizată cu un tomograf General Electric CT-Pace (Milwaukee-Wisconsin, USA), produs în anul 1991.

După pregătirea bolnavului (generală + digestivă) și anamneză (incluzând dosar radiologic complet – UIV + ecografie) examinarea CT a avut loc în două etape:

- *fără substanță de contrast*- secțiuni pe ambele loje renale de la nivelul T₁₀-T₁₁, contigui, grosime 5 mm, interval 10 mm până la polul renal inferior.

- cu substanță de contrast.

Substanța de contrast a fost injectată în toate cazurile în venele de la plica cotului.

Am folosit venule cu calibrul 18 sau 20 gauge ce permit injectări cu debite până la 8 ml/sec. Injectarea substanței de contrast s-a făcut cu ajutorul unei seringi automate de tipul Medrad Mark V. Această seringă ne-a permis reglarea debitului injectării la parametrii doriți, utilizarea unui singur program sau mai multor programe de injectare. În cazul tumorilor pielocaliceale am folosit tehnica bolusurilor repetate în felul următor: un prim bolus de 25-40 ml

cu debit 2 ml/sec cu scanarea leziunii cu secțiuni cu grosime de 2-5 mm la interval de 2-5 mm. Apoi un nou bolus de 25-40 ml cu repetarea secțiunilor pe leziune. După terminarea secțiunilor un nou bolus de 20-40 ml cu scanarea întregului rinichi cu secțiuni de 5 mm la interval de 5 mm. În toate cazurile de tumori pielocaliceale am rescanat leziunea tardiv la 10-30 minute de la injectarea contrastului.

REZULTATE

Evaluarea CT a inclus pentru fiecare caz analiza următoarelor elemente: localizare, formă, mărime, margini, hidronefroza, nefrogramă, secreție, aspect precontrast, aspect postcontrast, enhancement.

Localizare

În privința localizării dreapta – stânga, în lotul nostru de studiu 15 tumori au avut sediul pe partea stângă, 10 pe partea dreaptă iar un caz a prezentat leziuni bilaterale.

Din punct de vedere al localizării bazinet-calice, imensa majoritate a tumorilor (23/26; 88,46%) au fost localizate în bazinet.

Forma

La examinarea CT, tumorile pielocaliceale pot apare în cel puțin trei forme: masă sesilă intraluminală; îngroșare concentrică sau excentrică a peretelui bazinet; masă infiltrativă.

În cazuistica noastră, predominantă a fost forma infiltrativă cu 16 cazuri iar forma sesilă am evidențiat-o în 10 cazuri. Nici



Fig. 1. Bărbat, 63 ani, tumoră bazinetală dreaptă, infiltrativă, diametrul 58 mm. Forma rinichiului – neschimbată. Semne de invazie a grăsimii perirenale

una din cele 26 de tumori nu s-a manifestat prin îngroșarea peretelui bazinetal în momentul diagnosticului.

Mărime

Tumorile sesile au avut diametre mai mici de 7,5 cm în toate cazurile, tumorile infiltrative ajungând la dimensiuni maxime de 13 cm.

Cea mai mică tumoră pe care am diagnosticat-o a avut 7 mm diametru, a fost localizată în grupul caliceal superior și pentru tumori de asemenea dimensiuni tehnica de examinare are rol determinant.

Examinarea tumorilor mai mici de 1 cm este consumatoare de timp și din acest motiv incomodă pentru pacient, trebuie făcută deosebit de meticulos, deciziile trebuie luate rapid dar în final beneficiul bolnavului este maxim.

Margini

Am clasificat aspectul marginilor tumorii în clare și netede și neregulate. Majoritatea tumorilor au avut margini neregulate (23/26 cazuri) incluzând atât forma sesilă cât și cea infiltrativă. În 3 cazuri marginile tumorii au fost netede, regulate, toate aceste tumori fiind sesile și cu un diametru mai



Fig. 2. Femeie, 48 ani, tumoră bazinetală stângă, sesilă, diametrul 16 mm, T2 N0 M0 G2

mic de 2 cm. Astfel de situații pot genera probleme de diagnostic diferențial cu cheaguri sanguine sau chiar cu calculi (11,12) dar analiza atentă a densităților și comportamentul față de substanța de contrast sunt elemente pe baza cărora diagnosticul devine facil.

Hidronefroza

Obstrucția care conduce la apariția hidronefrozei este datorată fie tumorilor exofitice de mici dimensiuni localizate la joncțiunea pieloureterală fie tumorilor de mari dimensiuni, cu creștere lentă, care se dezvoltă în bazinet. În lotul nostru de studiu am decelat hidronefroza focală în 11 cazuri (42,3%), hidronefroza difuză în 8 cazuri (30,76%) iar în 7 cazuri nu au existat elemente CT sugestive de hidronefroza. Hidronefroza a apărut în 12 cazuri datorită tumorilor infiltrative și în 7 cazuri datorită tumorilor sesile. Nu am obținut valori cu semnificație statistică corelând forma tumorii cu tipul hidronefrozei.

Nefrograma

Opacifierea parenchimului renal a fost normală în 7 cazuri, întârziată în 17 cazuri și absentă în 2 cazuri.

TABELUL I
Tumori pieto-caliceale: mărimea tumorii

Mărimea tumorii	Număr	Procent	Număr cumulat	Procent cumulat
< 50 mm	7	26,92	7	26,92
51 - 75 mm	7	26,92	14	53,84
76 - 100 mm	10	38,46	24	92,30
> 100 mm	2	7,70	26	100

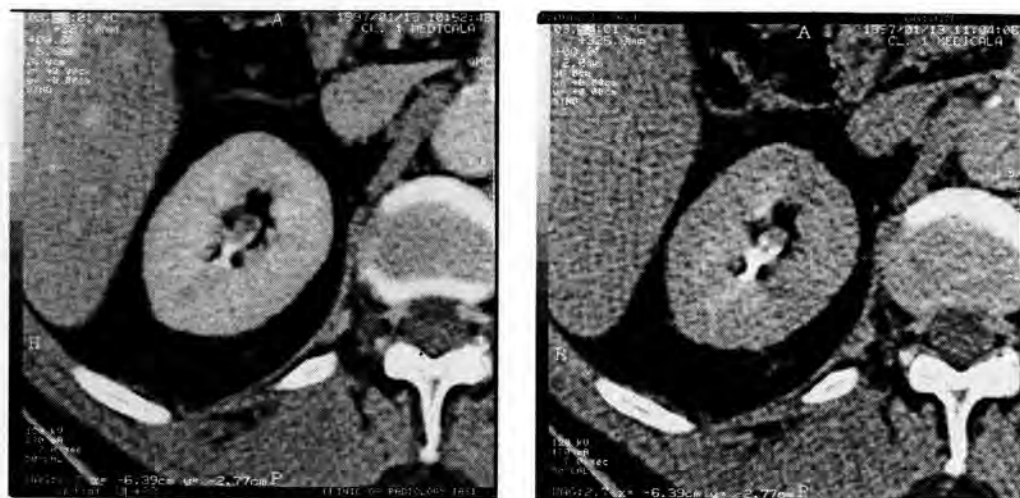


Fig. 3 a,b. Bărbat, 66 ani, tumoră caliceală superioară dreaptă, stadiul T1 N0 M0 G1. Secțiuni cu substanță de contrast, cu grosime de 2 și 5 mm

Datele privind aspectul nefrogramei se corelează într-un procentaj foarte mare cu secreția și excreția renală. Astfel în 8 cazuri secreția și excreția a fost normală, în 16 cazuri întârziată și în 2 cazuri absentă.

Aspectul precontrast

Explorarea CT fără contrast a tumorilor pielocaliceale este importantă din două motive: pentru localizarea tumorii și pentru planificarea succesiunii de secțiuni cu substanță de contrast.

Cel mai frecvent (18 cazuri) tumora a fost hipodensă comparativ cu parenchimul renal, în 4 cazuri a fost isodensă iar în 4 cazuri hiperdensă.

Am constatat un procentaj egal (50%) în ceea ce privește aspectul omogen sau heterogen precontrast.

Aspectul postcontrast

După administrarea substanței de contrast aspectul tumorii a fost hipodens comparativ cu parenchimul renal în 20 cazuri (76,92%) și isodens în 6 cazuri.

Raportul omogen / heterogen s-a modificat net în favoarea heterogenității, 18 tumori fiind heterogene și doar 8 omogene.

Majoritatea tumorilor infiltrative au fost heterogene postcontrast, cele sesile omogene, dar valorile χ^2 și p nu au semnificație statistică.

Enhancement

La examinarea fără substanță de contrast, densitatea tumorilor pielocaliceale este de țesut moale. După administrarea contrastului intravenos, creșterea densității (enhancementul) este în general moderată,

TABELUL II
Tumori pielocaliceale: enhancement

Enhancement	Număr	Procent	Număr cumulat	Procent cumulat
0-20	6	23,07	6	23,07
21-50	18	69,23	24	92,30
> 50	2	7,70	26	100

fapt explicat de hipovascularitatea acestui tip de tumori.

Lotul nostru de studiu respectă comportamentul postcontrast al tumorilor pielocaliceale raportat în majoritatea seriilor publicate în literatura de specialitate.

Un procent însemnat (69,23%) a avut enhancement cu valori între 21 și 50 UH și doar în două situații valorile au fost peste 50 UH.

CONCLUZII

Dacă urografia intravenoasă este considerată metoda de primă intenție în diagnosticul pozitiv al tumorilor pielocaliceale, tomografia computerizată este metoda ce poate certifica în cele mai multe situații acest diagnostic, este extrem de eficientă în

diagnosticul diferențial și rămâne metoda de elecție pentru stadializarea acestui tip de tumori.

Elementele de semiologie CT sugestive pentru o tumoră pielocaliceală, așa cum rezultă ele din lotul nostru de studiu pot fi sintetizate astfel: formațiune expansivă sesilă sau infiltrativă, cu margini neregulate, omogenă sau heterogenă precontrast, spontan hipodensă, izodensă și heterogenă postcontrast cu asocierea a diferite grade de hidronefroză, cu nefrogramă scăzută, secreție tardivă enhancement moderat și fără modificarea conturului renal.

Cu siguranță tehnica de examinare este primordială, secțiunile fine și injectarea cu bolusuri repetate aducând rezultate deosebite.

BIBLIOGRAFIE

- Badalament RA, Bennett WF, Kenwothy PR. Computed tomography of primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tracts. *Urol* 1992; 40: 71-75.
- Catalona WJ. Urothelial tumors of the urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey ThA, Vaughan E editors. *Campbell's Urology*. 6th edition, Philadelphia: WB Saunders Comp, 1992, 1094-1159.
- Goldman SM, Gatewood OMB. Neoplasms of the renal collecting system, pelvis and ureters. In: Pollack HM editor. *Clinical Urography*. Philadelphia: WB Saunders Comp, 1990, 1292-1352.
- Lev MH, Chew FS. Transitional cell carcinoma. *AJR* 1993; 160 (1): 74-79.
- McCoy JG, Honda H, Reznicek M, Williams RD. CT for detection and staging of localized and pathologically defined upper tract urothelial tumors. *J Urol* 1991; 146 (6): 1500-1503.
- Melamed MR, Reuter VE. Pathology and staging of urothelial tumors of the kidney and ureter. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 333-347.
- Planz B, George R, Adam G, Jakse G, Planz K. Computed tomography for detection and staging of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol* 1995; 27: 146-150.
- Proca E. Tumorile pielocaliceale și ureterale. In: Proca E editor. *Tratat de patologie chirurgicală*. vol. VIII, partea II, București: Medicală, 1984, 165-181.
- Sinescu I. Tumorile uroteliale înalte. In: Sinescu I editor. *Urologie Clinică*. București: Ed. Medicală Amaltea, 1998, 218-225.
- Urban BA, Buckley J, Sawyer P. CT appearance of transitional cell carcinoma of the renal pelvis. Parts I and II. *AJR* 1997; 169: 157-168.
- Cozal SC, Smalley SR, Austenfeld M et al. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis or ureter: pattern of failure. *Urol* 1995; 46: 796-800.
- Helenon O, Correias JM, Moreau JF. Transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. In: 6th European Symposium on Uroradiology. Strasbourg: Guerbet, 1998, 14-18.

APRECIEREA ALIMENTAȚIEI ELEVILOR DIN MEDIUL RURAL

L.L. Indrei¹, Adriana Albu², M. Albu³, Lorena Dănilă², Iolanda Foia¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină Stomatologică

1 Disciplina de Igiena Alimentației

Facultatea de Medicină

2 Disciplina de Igienă

3 Dispensarul Medical Dumești Vaslui

FOOD INTAKE ASSESSMENT IN RURAL AREA SCHOOL CHILDREN (Abstract): Children food intake is influenced by family nutritional habits and economic status. According to the results of our survey, only 54.8% of the children have taken their breakfast, although all of them recognize the importance of this meal. 9.6% of the children are not using fresh fruits and vegetables in their diets, even if these are the main sources of vitamin C. Regarding the milk consumption, most of the children use this food item once (35.5%) or twice (19.4%) a day and only 16.1% occasionally. Although most of the children (93.5%) know that excessive salt intake represents a risk factor for their health, 87.1% have preferences for salted and spiced foods. Under the influence of advertising, certain changes in the nutritional habits have been noticed; instead of traditional snacks, children are more attracted to fast-food type snacks. **Key words:** FOOD INTAKE, NUTRITIONAL HABITS

Organismul copilului trece prin modificări cantitative (creștere) și calitative (dezvoltare). Creșterea este o acumulare continuă urmată sau însoțită de dezvoltare care reprezintă un salt calitativ (1). Creșterea și dezvoltarea copiilor sunt influențate de un număr mare de factori. Acești factori acționează în mod diferit astfel că delimitarea strictă a unui factor, stabilirea cuantumului acestor influențe este greu de realizat. În general remarcăm acțiunea unor factori interni (endogeni) și externi (de mediu). În cadrul factorilor de mediu includem condițiile geografice, îmbolnăvirile, alimentația, locuința, mediul de viață al familiei, condițiile socio-economice (2). Alimentația nerațională influențează negativ dezvoltarea fizică și neuro-psihică a copiilor. În condițiile unui aport alimentar insuficient și dezechilibrat scade rezistența generală a organismului, este influențată hormonogeneza, imunogeneza și activitatea enzima-

tică. În aceste condiții este important să cunoaștem aceste aspecte și să intervenim atunci când este nevoie (3,4).

MATERIAL ȘI METODĂ

Am examinat 31 de elevi din comuna Todirești, județul Vaslui. Elevii examinați sunt în clasă a VIII-a și au vârste cuprinse între 14 și 16 ani. Pe sexe, lotul de studiu este format din 17 fete (54,8%) și 14 băieți (45,2%).

La acești elevi am aplicat un chestionar asupra alimentației ce cuprinde 35 de întrebări. La unele întrebări există doar două variante de răspuns "DA - NU", pe când la altele există 5 variante "0 - 1 - 2 - 3 - 4 sau mai multe ori".

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În dimineața aplicării chestionarului doar 54,8% din elevi consumaseră micul dejun. Pe sex se remarcă 22,6% băieți și

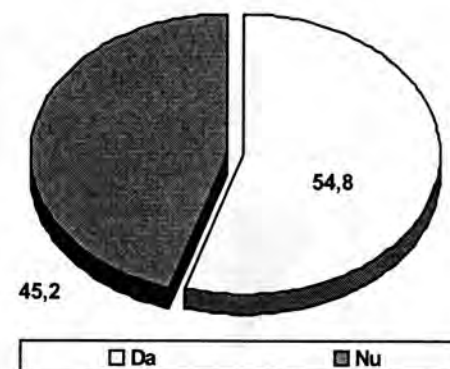


Fig. 1. "Ai luat micul dejun?"

32,2% fete, deci nu este vorba de preocuparea pentru menținerea siluetei. Micul dejun este consumat în funcție de posibilitățile financiare ale familiei. La micul dejun elevii consumă fructe, clătite și uneori ouă (fig. 1). Toți elevii consideră micul dejun important, deci renunțarea la consum este legată de factorul economic. Remarcăm 45,2% elevi care acordă importanță micului dejun dar pleacă la școală fără a-l consuma.

Pentru copiii de vârstă școlară consumul de zahăr este foarte important. Glucidele asigură energie celulei nervoase solicitate în timpul programului școlar (1). Remarcăm 32,3% copii care răspund pozitiv, apreciind că aportul de zahăr este prea mare.

Din aceștia 16,15% sunt băieți și 16,15% fete, deci nu este vorba de un răspuns legat de preocuparea pentru menținerea siluetei.

Vitamina C joacă un rol important în menținerea stării de sănătate și în susținerea procesului de creștere și dezvoltare (3). Vitamina C se găsește în cantități mari în legume și fructe. Este important consumul acestor produse în stare crudă deoarece procesele de prelucrare distrug această vitamină (Tab. I).

Consumul de legume crude este declarat de majoritatea copiilor (83,85%). Fructele sunt consumate fie la gustare, fie la prânz, fie la desert. Atrag atenția 16,15% din copii care răspund negativ la întrebarea legată de consumul de fructe proaspete. Din aceștia 9,6% răspund negativ și la întrebarea legată de consumul de legume crude. În aceste condiții aportul de vitamina C este aproape inexistent.

Un alt aspect important este cel legat de frecvența consumului zilnic de legume și fructe proaspete (Tab. II).

Legumele sunt consumate o dată pe zi, de trei ori pe zi sau chiar de mai multe ori pe zi. Fructele sunt consumate, cel mai des, o dată sau de două ori pe zi. Atrag atenția 12,9% copii care nu consumă fructe zilnic. Este vorba de copiii care răspund negativ și la întrebarea legată de consumul de fructe

TABELUL I
Consumul de legume și fructe proaspete

	Mănânci legume crude ?		Mănânci fructe proaspete ?					
			la prânz ?		la gus-tare ?		la desert ?	
	DA	NU	DA	NU	DA	NU	DA	NU
Nr. cazuri	26	5	16	15	9	22	18	13
%	83,85	16,15	51,6	48,4	29,0	71,0	58,1	41,9

TABELUL II
Consumul zilnic de legume și fructe proaspete

Frecvența	0		1		2		3		4		multe	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Legume	-		13	41,9	-		9	29,0	-		9	29,0
Fructe	4	12,9	10	32,3	10	32,3	4	12,9	-		3	9,6

TABELUL III
Consumul zilnic de lapte

Prize	0	1	2	3	4	multe ori
Număr	5	11	6	3	1	5
%	16,15	35,5	19,4	9,6	3,2	16,15

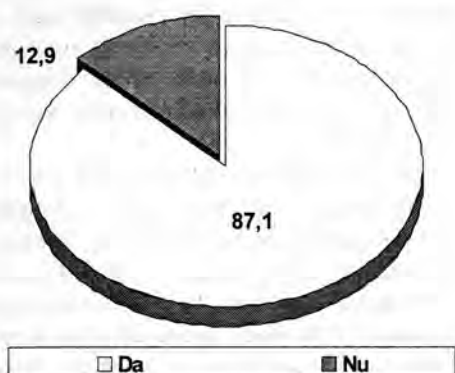


Fig. 2. Îți pui sare în mâncare?

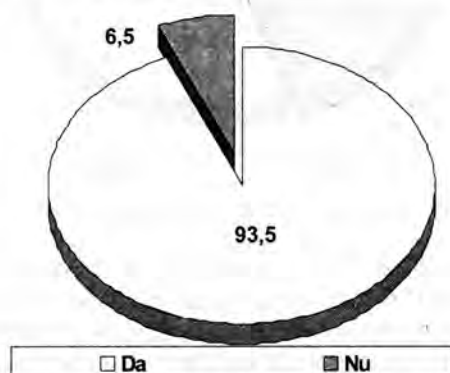


Fig. 3. Crezi că multă sare face rău?

proaspete. Remarcăm 3,25 % cazuri care consumă zilnic fructe, dar acestea nu sunt proaspete.

Consumul de pâine nu este o problemă, fiind preferată pâinea albă (83,85%).

O altă grupă de alimente este reprezentată de lapte și produsele lactate. Laptele este consumat zilnic în majoritatea cazurilor. Atrag atenția 16,15% copii care nu consumă zilnic acest aliment (Tab. III).

Predomină copiii care consumă zilnic lapte, o dată pe zi (35,5%).

La școală copiii consumă o gustare reprezentată în special de brânză (58,1%), fructe (48,4%) sau produse de patiserie (45,2%).

Necesarul hidric este asigurat prin apă (96,7%), ceai (32,3%) sau lapte (35,5%).

Cea mai bună gustare este reprezentată de cartofi prăjiți (35,5%) sau de friptură (25,8%).

În țara noastră alimentele sunt consumate sărate și condimentate. Din acest motiv am insistat asupra acestui aspect (fig. 2,3).

Copiii își pun sare în mâncare, deși sunt conștienți că excesul de sare poate avea

efecte negative. Remarcăm 12,9% copii care răspund negativ la prima întrebare și pozitiv la a doua. Ei nu-și pun sare în mâncare deoarece excesul poate avea efecte negative. Remarcăm 6,5% copii care își pun sare în mâncare deoarece nu știu că excesul are efecte negative.

În țara noastră consumul de carne nu pune probleme deosebite. Cel mai des este consumată carnea de pui (64,5%).

Greutatea corporală este apreciată ca bună în majoritatea răspunsurilor (90,3%). Remarcăm doar 6,5% copii care se apreciază la un nivel prea mic și 3,2% cazuri de apreciere la un nivel prea mare. Din păcate este vorba de o apreciere subiectivă față de care suntem circumspecți deoarece în mediul rural există ideea "grasă și frumoasă".

CONCLUZII

Aproape jumătate din elevii chestionați au plecat la școală fără să consume micul dejun. Dacă îl consumă, acesta este reprezentat în special din fructe.

Consumul de legume și fructe nu este o problemă pentru acești copii. Se remarcă

totuși 9,6% copii care nu consumă astfel de produse. În aceste condiții aportul de vitamină C este insuficient.

Laptele este consumat doar ocazional doar în 16,15% din cazuri.

Gustările preferate sunt fructele și pro-

dusele de patiserie. Idealul de gustare (declarativ) al acestor copii este reprezentat de "cartofi prăjiți".

Astfel de studii sunt foarte importante oferind informații asupra obiceiurilor alimentare din mediul rural (5,6).

BIBLIOGRAFIE

1. Roche C. Education nutritionnelle. Un besoin qui s'affirme. *Impact Médecine Hebda* 1996; 324, 2: 52-54.
2. Hensrud D. *Clinica Mayo. Despre menținerea unei greutate sănătoase*. București: BIC ALL, 2002.
3. Gavăt V, Indrei LL. *Alimentația omului sănătos*. Iași: Contact Internațional, 1995.
4. Neamțu G. *Biochimie alimentară*. București: Ceres, 1997.
5. Biesalski HK, Grimm P. *Atlas de poche de nutrition*. Paris: Maloine, 2001.
6. ***. *Nutrition and weight management journal*. 4th ed. Mountain View, London, Toronto: Mayfield Publishing Comp, 2001.

NOUȚĂȚI

IMPORTANȚA RELĂȚIEI ÎNTRE FUNCȚIA RENALĂ REZIDUALĂ ȘI CLEARANCE PERITONEAL

Principiile US National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative privind dializa peritoneală (PD) presupun o echivalență între clearance-ul soluțiilor peritoneale, respectiv renal. Autorii studiului au analizat prospectiv un lot de pacienți dializați în ceea ce privește contribuția relativă a funcției renale reziduale și a clearance-ului peritoneal asupra supraviețuirii pacienților și a calității vieții acestora (QoL). Au fost analizate date longitudinale privind funcția renală reziduală, clearance-ul peritoneal (prin dializă) și QoL la pacienți tratați prin PD la 3 luni de la începerea dializei, înglobați într-un studiu multicentric efectuat în Olanda (n=413). Vârsta medie a fost de 53 ani, rata filtrării glomerulare reziduale (rGRF) a fost în medie, la 3 luni de la începerea dializei, 4.1 mL/min/1.73 m(2) (DS: 2.7) și CI peritoneal de creatinină (pCI Cr), în medie, la 3 luni, a fost 4.1 mL/min/1.73 m(2) (DS: 1.1). Supraviețuirea la 2 ani a fost de 84%. Pentru fiecare mL/min/1.73m(2) în plus la rGRF s-a remarcat o reducere a mortalității cu 12% (risc relativ de deces - RR = 0,88; P=0,039). În contrast, nu s-a remarcat nici un efect semnificativ în ceea ce privește implicația pCI Cr asupra supraviețuirii pacienților (RR = 0,91; P = 0,47). În concluzie, efectul benefic al clearance-ului renal și absența unui efect al clearance-ului peritoneal, în raze de valori comune din practica curentă, indică, în ceea ce privește prognosticul pacienților, că există două componente ale clearance-ului total care nu pot fi privite ca echivalente. Ținta de a realiza un clearance peritoneal înalt nu se asociază numai deocârm și cu o îmbunătățire a prognosticului pacientului (Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT: The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: An analysis of the netherlands cooperative study on the adequacy of dialysis (Necosad)-2, *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (6): 1293-302).

Mihaela Munteanu

EVALUAREA ACȚIUNII UNOR FACTORI DE MEDIU ASUPRA SĂNĂTĂȚII ELEVILOR DIN ULTIMELE CLASE DE LICEU

Adriana Albu¹, L.L. Indrei², M. Albu³, Lorena Dănilă¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Disciplina de Igienă

Facultatea de Medicină Stomatologică

2 Disciplina de Igienă Alimentară

3 Dispensarul Medical Dumești Vaslui

ENVIRONMENTAL FACTORS ACTION UPON TEENAGERS HEALTH ASSESSMENT
(Abstract): We studied 78 teenagers from Iași Pedagogic High School. Body mass index values are mainly (83.3%) normal. 60.3% of the teenagers are coming from rural areas, but there are no significant differences between children coming from urban and rural areas. The frequency of families with more than 5 children in the urban areas is very small (1.3%), but in the rural areas this frequency is more than 10 times higher (15.4%). Due to this factor, the per capita income is reduced in the rural areas. Nutrition is a major problem in both urban and rural areas, due to unbalanced food intake. **Key words:** HEALTH STATUS, ENVIRONMENTAL FACTORS, TEENAGERS

Dezvoltarea umană este un proces complex prin care zigotul se transformă în individ adult. La om dezvoltarea presupune formarea treptată a individului ca personalitate. În cadrul acestui proces un rol important revine fenomenului de creștere, mai ales în plan biomorfologic, de maturizare, mai ales în plan funcțional și de socializare, adică de adaptare la condițiile de mediu comunitar (1,2).

Dezvoltarea și creșterea sunt influențate de factorul biologic (genetic) dar și de condițiile de mediu (2,3).

În ultimele decenii apar numeroase studii care se preocupă de raportul dintre mediu și ereditate, în dezvoltarea copiilor. În prezent asistăm la o conștientizare crescândă a importanței relației dintre organism și mediu. În aceste condiții realizarea unor astfel de studii este importantă pentru

cunoașterea factorilor de risc și orientarea programelor de sănătate publică (2).

MATERIAL ȘI METODĂ

Am examinat 78 de eleve din clasa a XIII-a de la Liceul Pedagogic din Iași.

La aceste tinere am aplicat un chestionar cu 6 întrebări legate de starea de sănătate individuală și de condițiile de trai:

- greutatea corporală și talia;
- starea de sănătate;
- mediul de proveniență a familiei;
- venitul de membru de familie;
- numărul de copii din familie;
- locuința și dotările ei (1).

Greutatea corporală și talia au permis calcularea Indicelui de Masă Corporală (IMC) (2).

Concomitent am investigat alimentația tinerelor prin aplicarea unui chestionar

asupra alimentației. Vom insista doar asupra întrebărilor legate de frecvența consumului (4) de fructe, legume și lapte în urban față de rural. Prelucrarea statistică a datelor s-a făcut pornind de la criteriul c pătrat.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Greutatea corporală și talia elevelor au permis calcularea IMC (tab. I).

În majoritatea cazurilor (83,33%) elevele se încadrează la valori normale. Atrag atenția 15,38% fete care prezintă subnutriție gradul I (12,82%) sau gradul II (2,56%). La polul opus se încadrează 1,28% tinere cu obezitate gradul I.

Starea de sănătate a elevelor nu ridică probleme deosebite. Remarcăm 87,2% tinere care nu acuză probleme de sănătate. Doar în 12,8% cazuri apar probleme de sănătate minore reprezentate de spasmofilie, colită, bronșită asmatică sau rinosinuzită.

Mediul de proveniență a familiei poate fi urban sau rural. Remarcăm 60,3% eleve provenind din rural și 39,7% din urban (fig. 1). În acest liceu predomină elevii proveniți din mediul rural. Din păcate acest

nu înseamnă că este vorba de o accesibilitate reală a acestor copii la învățătură. Majoritatea copiilor provin din familii de profesori, învățători și nu din familii de țărani.

În țara noastră dezvoltarea fizică a copiilor din mediul rural este mai mică comparativ cu cei din urban. În aceste condiții este necesară realizarea unor standarde deosebite pentru copiii din urban și cei din rural.

Am urmărit acest aspect pentru lotul de studiu, dar diferențele constatate sunt nesemnificative statistic. Pentru acești copii influența mediului de proveniență este minoră (fig. 2). Din păcate este vorba de un grup de copii proveniți din familii cu posibilități materiale astfel că influența mediului este nesemnificativă.

Dacă urmărim problemele de sănătate ale copiilor în funcție de mediul de viață constatăm aceleași diferențe nesemnificative statistic. Din 12,8% copii cu probleme de sănătate se remarcă 5,1% din cazuri din urban și 7,9% copii din rural. Practic pentru acești copii mediul de proveniență a familiei nu reprezintă o problemă.

Venitul pe membru de familie este un alt factor care influențează dezvoltarea copiilor.

TABELUL I
Valorile IMC

Valori	29,9 - 25	24,9 - 18,5	18,4 - 17	16,9 - 16
Număr cazuri	1	65	10	2
%	1,28	83,33	12,82	2,56

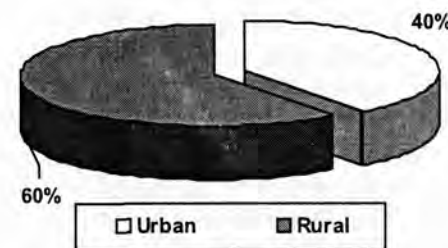


Fig. 1. Repartiția cazurilor după mediul de proveniență a familiei

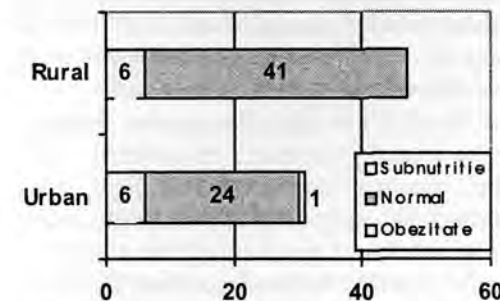


Fig. 2. Repartiția cazurilor în funcție de IMC și mediul de proveniență a familiei

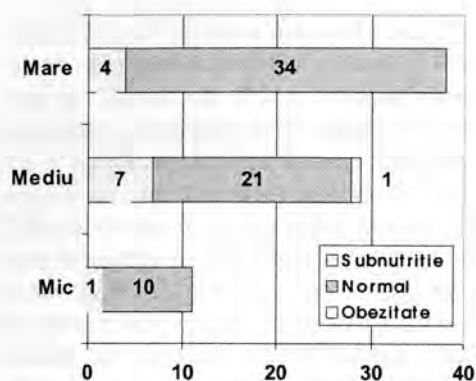


Fig. 3. Relația venit-dezvoltare fizică a elevilor

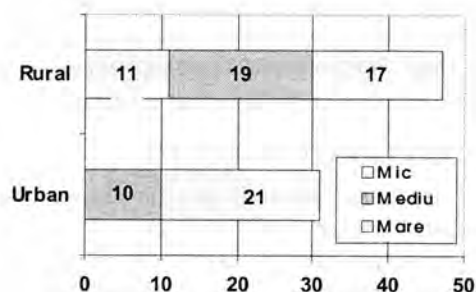


Fig. 4. Relația venit-mediu de proveniență a familiei

TABELUL II
Numărul de copii din familie

Număr copii	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Număr cazuri	8	34	14	9	4	4	1	2	1	1
%	10,3	43,6	17,9	11,5	5,1	5,1	1,3	2,5	1,3	1,3

Am făcut legătura dintre venitul pe membru de familie și dezvoltarea elevilor, dar diferențele constatate sunt nesemnificative statistic (fig. 3).

Practic venitul influențează în primul rând calitatea alimentației. Trăind în mediul rural familia asigură o alimentație echilibrată, datorită produselor provenite din gospodăria proprie.

Am făcut, de asemenea, corelația dintre venit și mediul de proveniență a familiei. Diferențele constatate sunt semnificative statistic la un p de 0,01 (fig. 4). În mediul urban predomină familiile cu un venit mare pe când în rural cele cu un venit mediu. În urban nu apar familii cu un venit mic pe când în rural apar numeroase familii cu un astfel de venit.

Numărul de copii din familie influențează venitul pe membru de familie și calitatea locuinței. Remarcăm familii cu unu până la 10 copii. În majoritatea cazurilor, în familie sunt 2 sau 3 copii (tab. II).

În familiile în care numărul de copii este mare, venitul pe membru de familie este mic (fig. 5).

În familiile cu 1 - 4 copii veniturile se concentrează la un nivel mediu și mare pe când în cele cu 5 - 10 copii acestea sunt mici sau medii. Diferențele constatate sunt semnificative statistic la un p de 0,001. Familiile cu mulți copii sunt mai frecvent întâlnite în mediul rural comparativ cu cel urban. Diferențele constatate sunt semnificative statistic la un p de 0,01 (fig. 6).

Locuința este considerată corespunzătoare atunci când numărul de camere este egal cu numărul membrilor familiei minus unu. La lotul de studiu remarcăm 82,05% familii la care locuința este corespunzătoare și 19,95% familii la care apare supraaglomerarea. Probleme apar atât în mediul urban (10,25%) cât și în mediul rural (7,70%).

În mediul urban locuințele sunt dotate cu apă curentă și sistem de canalizare. În mediul rural doar în 6,4% din cazuri apare dotarea cu instalație proprie de aprovizionare cu apă și sistem individual de canalizare. Majoritatea locuințelor din mediul rural dispun de fântână în curte și de latrină. Dotările locuinței sunt legate de venitul pe membru de familie. În familiile

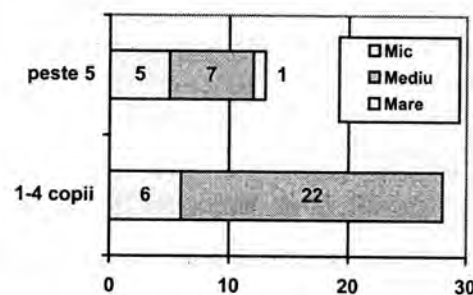


Fig. 5. Relația dintre venit și numărul de copii din familie

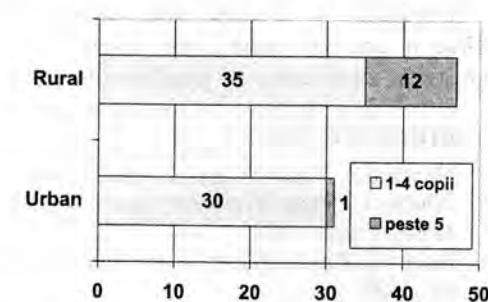


Fig. 6. Relația dintre numărul de copii și mediul de proveniență a familiei

TABELUL III
Consumul de legume, fructe și lapte

Produs	Mediu	Frecvență					
		0	1	2	3	4	multe ori
Legume	U	2	13	7	7	-	2
	R	1	20	18	3	2	3
	T	3	33	25	10	2	5
Fructe	U	5	13	5	2	1	5
	R	3	15	17	2	3	7
	T	8	28	22	4	4	12
Lapte	U	16	12	2	-	-	1
	R	22	18	5	1	-	1
	T	38	30	7	1	-	2

cu venituri mari se asigură unele facilități în locuință, facilități care sunt totuși costisitoare pentru familie (instalație proprie, pompă, sistem de canalizare propriu).

Am investigat alimentația cu ajutorul unui chestionar. În această lucrare vom insista doar asupra frecvenței cu care sunt consumate unele produse alimentare. Este vorba de consumul de legume, fructe și lapte, accesibile atât populației din urban cât și celei din rural (tabelul III).

Predomină consumurile zilnice o dată sau de două ori. Atrage atenția consumul de lapte unde jumătate din tinere încercuiesc răspunsul "0", deci nu consumă zilnic acest aliment. La toate cele trei grupe de alimente diferențele sunt nesemnificative statistic. Chiar dacă aceste produse sunt din abundență în gospodăriile țărănești, uneori

ele sunt comercializate, astfel că aportul este la fel de modest comparativ cu mediul urban.

CONCLUZII

Predomină elevele cu valori medii ale IMC.

La lotul de tinere examinate dezvoltarea fizică nu depinde de mediul de proveniență a familiei. În mediul rural gospodăria individuală rezolvă probleme asigurării necesarului alimentar.

În mediul urban predomină familiile cu un venit mare pe când în rural cele cu un venit mediu.

În mediul rural există multe familii cu 5 până la 10 copii astfel că venitul pe membru de familie este mic.

Locuința este aglomerată în 19,95% din cazuri. În mediul rural frecvent dotările sunt minime (fântână și latrină).

Legumele și fructele sunt consumate zilnic în una sau două prize. Laptele este consumat zilnic doar de jumătate din elevii examinați. la toate cele 3 grupe de alimente, pe mediu, diferențele sunt nesemnificative statistic.

BIBLIOGRAFIE

1. Mănescu S. *Tratat de igienă*. vol. III. București : Medicală, 1986.
2. Whaley L, Wong D. *Nursing care of infants and children*. St. Louis, Washington DC, Toronto : Mosby Comp, 1987.
3. Berger K. *The developing person through childhood and adolescence*. New York : Worth Publishers Inc, 1986.
4. Gavăt V, Indrei LL. *Alimentația omului sănătos*. Iași : Contact Internațional, 1995.
5. Cynober L, Aussel C. *Exploration de l'état nutritionnel*. Paris : Médicales Internationales, 1998.

NOUTĂȚI

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C ȘI ALCOOLUL

Consumul de alcool și hepatita cronică virală C constituie cauze frecvente ale afectării hepatice. Adesea ele coexistă și conduc la progresia mai rapidă a bolii hepatice. Bhattacharya a realizat un studiu prin consultarea bazelor de date Medline și a literaturii de specialitate. Prevalența hepatitei cronice virale C în populația alcoolică este de 14-36%, însă în cazul hepatopatiei cronice alcoolice ea atinge valoarea de 51%. Pacienții cu hepatită cronică virală C, consumatori în exces de alcool prezintă o alterare histologică mai severă, progresie mai rapidă a bolii și o frecvență mai mare a cirozei și a carcinomului hepatocelular. De asemenea, alcoolul scade rata răspunsului la terapia antivirală cu Interferon. Mecanismele interacțiunii dintre alcool și hepatita cronică virală C nu sunt pe deplin cunoscute, fiind, probabil, consecința efectului alcoolului asupra sistemului imun de apărare și asupra altor factori implicați în hepatita cronică virală C și carcinogeneza hepatică. Ca urmare, pacienții cu hepatită cronică virală C trebuie încurajați în privința abstenenței de la alcool (Bhattacharya R, Shuhart MC. Hepatitis C and alcohol : interactions, outcomes, and implications. *J Clin Gastroenterol* 2003 ; 36 (3) : 242-252).

Gabriela Balan

APOLIPOPROTEINELE : UN NOU INDICATOR PROGNOSTIC ?

Tot mai multe studii arată că apolipoproteina (apo)B, apo-A-I și în special raportul apoB : apoA-I sunt predictori puternici ai riscului de boală coronariană și ai beneficiului în trialurile de prevenție a bolii coronariene. De exemplu, studiul „Apolipoprotein related Mortality Risk study” a demonstrat că raportul apoB : apoA-I a fost legat de un risc crescut de infarct miocardic fatal, iar nivelele plasmatice ale apoB și apoA-I și raportul apoB : apoA-I au fost predictori mai buni ai riscului decât nivelele colesterolului total sau trigliceridelor. Analiza variabilelor lipidice în studiul „Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study” a demonstrat că nivelele inițiale ale HDL, apoA-I, apoB, raportul LDL : HDL, raportul colesterol total : HDL și raportul apoB : apoA-I au fost predictivi pentru primul eveniment major acut, pe când LDL și col total nu au avut semnificație. După un an de tratament hipolipemiant, numai apoA-I, apoB și raportul apoB : apoA-I au fost semnificativi pentru un viitor tratament coronarian. Noile statine pot reduce substanțial raportul apoB : apoA-I, mai ales rosuvastatina, care scade apoB și crește apoA-I (Packard CJ. Apolipoproteins : the new prognostic indicator ? *Eur Heart J Suppl* 2003 ; 5 : D9-D16).

F. Mitu

THE USE OF THE SUPRA-PUBIC FIBROUS COMPLEX IN ISTHMIC HYSTEROPEXIES

Ch. Zanoschi, A. Cărăuleanu

University of Medicine and Pharmacy “Gr. T. Popa” Iași
School of Medicine
Anatomy Department

THE USE OF THE SUPRA-PUBIC FIBROUS COMPLEX IN ISTHMIC HYSTEROPEXIES (Abstract) : This study forwards a new surgical approach we have performed in the treatment of genital prolapse, associated or not with stress urinary incontinence. The study used 150 patients with genital prolapse and stress urinary incontinence in various stages, and lasted from 1985 until 2001. Four-five threads of silk were passed through the uterine muscle in the isthmus area, just below the bladder-uterus recess, and fastened to the supra-pubic ligament complex. Although the mechanical basis for this surgical approach is not entirely clear, no relapse, incident or post-surgery complications (bladder voiding problems, enteroceles, detrusor instability, urethra or bladder bottom lesions, incomplete urinary retention or clearance, hematoma or abscess of the Retzius space) were noted in any of the studied cases. The suspension of the uterine isthmus on to the supra-symphiseal fibrous complex leads to an increase in urethral closure pressure during the occasional increase of intra-abdominal pressure (cough, laughter, spontaneous movements, walking), the results being superior to the other methods used for treating genital prolapse. **Key words :** STRESS URINARY INCONTINENCE, URETHRA, SUPRA-SYMPHYSEAL LIGAMENTS

The supra-pubic fibrous complex represents the inferior part of the white line of the abdomen. It appears as a fibrous intersection on the median line between the large muscles of the abdominal wall behaving like an intermediary tendon playing a role in muscle solidarity, thus making the synergy of their action possible.

Above the pubic symphysis, the white line ends by two condensations or two ligaments : the anterior supra-pubic and the posterior one, which gives the dual aspect of the white line at this level.

The anterior supra-pubic ligament is shaped as a triangle with the peak upwards and the base on the upper part of the superior pubic symphysis, on its anterior adjacent side ; the suspension ligament of the clitoris adheres to its anterior aspect, hiding it from view (1,2).

The posterior supra-pubic ligament, also named “admiculum linæ albe”, is visible upon examination of the posterior side of the abdominal wall ; it has a triangular shape, peak upwards, losing itself on the median line and base inferior that gets inserted on the posterior side of the superior pubic symphysis and the adjacent posterior one, continuing on the horizontal margin of the pubis, on each side, until the Cooper ligament. The external part is reinforced by fibres from the crural arch (fig. 1).

Therefore we consider the supra-pubic ligament, with its two fibrous condensations – the anterior and the posterior supra-pubic ligaments strengthened by the clitoris suspension ligament in the front and by the crural arch fibres in the back – can be viewed as a genuine supra-pubic fibrous complex, characterized by maximum resistance, due

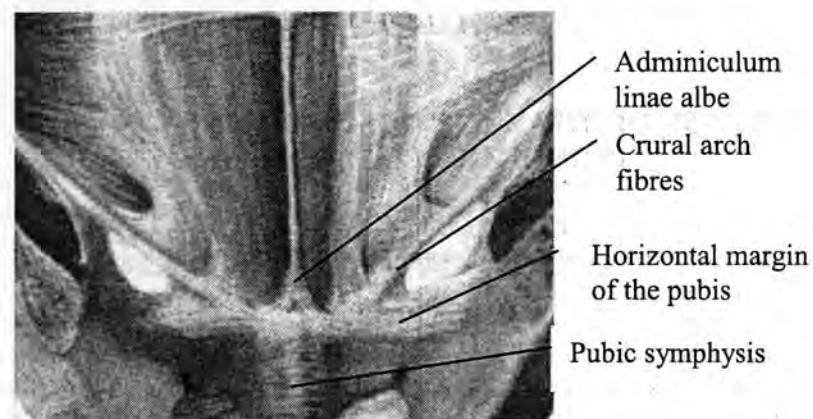


Fig. 1.

to the width of fibrous structures found at this level.

This has determined us to use the supra-pubic fibrous complex as a solid anchoring element in cases of abdominal hysteropexies, for the surgical treatment of genital prolapse.

MATERIALS AND METHOD

The isthmic hysteropexy of the supra-pubic fibrous complex was used in 150 cases of female patients, treated at the Obstetrics and Gynecology Clinic between 1985

and 2001. There were selected only the patients past their reproduction period, presenting genital prolapse in I, II and III degree, always associated with stress urinary incontinence.

The technique used was a modification of the Delbet-Caraven-Bumm technique, attaching the uterine isthmus to the aponeurosis and muscular plane of the anterior abdominal wall (3,4).

In this technique, step one is the supra-pubic median coeliotomy, or the transversal coelotomy.

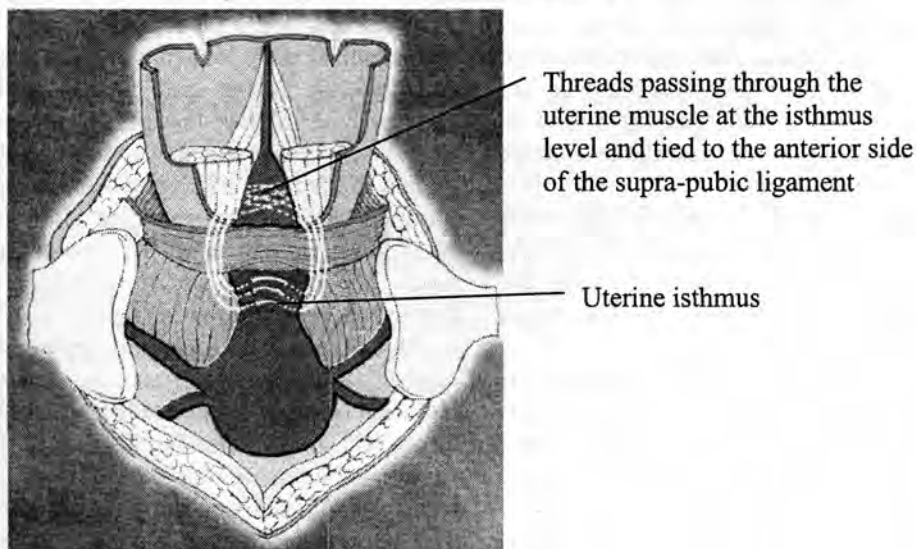


Fig. 2.

Step two is the exploration of the surgical field and the revealing of the uterus. Then, the peritoneum is removed from the inferior part of the anterior side of the uterus, where its adherence is weaker, up to the level of the reflexion on the bladder (the bladder-uterus recess).

Step three is the passing of a few threads (four-five) through the uterine muscle, at the isthmus level, below the bladder-uterus recess, which are then anchored in an "X" on the supra-pubic fibrous complex; the threads are exteriorized on the anterior-lateral side of the supra-pubic ligament. The threads are tied to the anterior side of the supra-pubic ligament, and thus the revived surface of the uterine isthmus is lifted and fixed on the posterior side of the symphysis and supra-pubic ligament (fig.2.)

Step four is the closing of the abdominal wall in anatomical layers. The parietal peritoneum is rebuilt with stitches from the inferior angle of the coeliotomy at the level of the peritoneum on the anterior side of the uterus.

After closing the abdominal wall, a posterior colpoperineorrhaphy with the miorrhaphy of the anal levatory muscles is always performed, leading to the consolidation of the central nucleus of the perineum and to the rebuilding of the posterior vaginal column, having a role in sustaining the base of the bladder, the urethra-bladder junction and the urethra.

RESULTS

The numerous surgical techniques for the treatment of genital prolapse and stress urinary incontinence present the reinstallation both of the genital prolapse and of the stress urinary incontinence, while the attachment of the uterine isthmus on the supra-symphysis fibrous complex documents no relapse of either two.

The procedure as we outlined above was followed for 150 patients. No serious post-

operative complications directly related to the isthmic hysteropexies were encountered (bleeding that could not be controlled with simple hemostatic methods, diffuse perineal and vaginal cellulitis, hematoma or abscess of the Retzius space, urethra or bladder lesions, febrile morbidity).

All patients had satisfactory bladder function at the time of discharge from the hospital and the next years do not develop bladder voiding problems, enteroceles, detrusor instability, uterine or vaginal prolapse relapse.

The advantages of this technique, compared to the isthmus hysteropexy on the anterior abdominal wall are the following:

- the Delbet-Caraven-Bumm technique leads to a relatively high ante-physiological lift of the uterus and vagina on the anterior wall is performed; this is of smaller scale and closer to the normal anatomical condition due to the fact that the anchoring elements are right above the pubic symphysis (4);
- the supra-pubic fibrous complex provides greatly increased resistance of unlimited duration, compared to the anchoring of the uterus on the abdominal wall, where the resistance elements are the right-anterior aponeurosis and the right-anterior abdominal muscle;
- attachment of the uterine isthmus through the suspensor suture to the supra-pubic fibrous complex provided resistance to downward descent of the urethra and stabilized it beyond the pubic symphysis;
- the technique is easy to perform, all anatomical elements being easily highlighted;
- the technique treats stress urinary incontinence at the same time, without an anterior colpoperineorrhaphy, or urethro-cystopexy (the stitching of the para-urethral tissues and of the front part of the bladder to the back of the symphysis and to the abdominal fascia), or the stitching of the

para-urethral tissues to the Cooper ligament (the Burch technique), or the rebuilding of the pelvic visceral fascia and its anchoring on the tendon arch of the parietal pelvic fasciae;

- the technique is especially indicated in cases of patients with functional tares that need quick surgical interventions.

OBSERVATIONS

Simultaneously with the suspension of the uterine isthmus, the vagina is also lifted, as well as the urethra, that is situated on the anterior wall of the vagina. This leads to the abdominalization of the urethra and the creation of the conditions for the abdominal pressure to act as a closing force by compressing the urethra lumen (5).

Bladder continence implies a urethra-bladder pressure gradient favouring the urethra so that the intra-urethral pressure be superior to intra-bladder pressure, both during physiological filling and during abdominal pressure jumps occasioned by cough or other acts (6).

Urinary incontinence is produced as a result of a weakening of the sphincter mechanism.

Different surgical techniques achieve either the suspension of the urethra (Aldrige technique) or urethrocystopexy (Marshall-Marchetti-Krantz operation). Nearly all authors describe cases of complications following any type of sling operation or urethrocystopexy and relapses within 2 years in almost all cases (7).

There is little if any increase of pressure in the median urethra during sudden abdominal pressure jumps (cough, sneeze etc.), while pressure in proximal urethra maintains its pressure gradient.

Under these conditions, it is clear that lesions or stretches of the pelvic fascia joining the viscera and the parietal fascia, associated or not with lesions of the anal levator, allow the descent of the upper ure-

thra and the anterior vaginal wall, thus compromising the functionality given by the levator to the upper sphincter by achieving the highest urethra-bladder pressure gradient with the most important role in urethra continence in case of sudden abdominal pressure jumps (8).

The same was demonstrated by John O.L. DeLancey in an ample study regarding the support structures of the female urethra and their connection to the stress urinary incontinence. He showed that the female urethra is supported by the visceral pelvic fascia and the anterior vagina wall forming a sort of sustaining hammock (9,10). These support structures are stabilized by their junction with the fibrous arch of the pelvic fascia and the anal levator muscle of the visceral pelvic fascia. Intra-abdominal pressure jumps compress the urethra on the sustaining hammock, closing its lumen. The stability and proper functioning of the sub-urethral supporting structures are determined by the anatomical integrity of the connection of the visceral pelvic fascia and the vaginal wall to the parietal pelvic fascia and anal levator muscle.

DeLancey concludes that the closing of the urethra during pressure jumps caused by cough is "more likely related to the compression to the supporting hammock than to the fact that the urethra is entirely an abdominal organ" (9).

The use of the supra-pubic fibrous complex for anchoring the urethra represents a very efficient method because of the resistance of the sustaining structures. This method also restores bladder continence by means of a multifactorial mechanism consisting of:

- the diminishing of the urethra size allowing for easier closure upon abdominal pressure occurrence, as well as for a more efficient functioning of the sphincter mechanism;
- the readjustment of the superior ure-

thra in the abdominal manometric chamber, leading to a proper cervico-urethral pressure gradient;

- the extension of the length of the functional urethra;
- the reconstitution of the urethra-bladder angle and the correction of urethra and bladder cervix hyper-mobility;
- the reduction of the cervico-cystopexia and of associated cystocele, allowing the striated sphincter and the pelvic floor to regain normal function (11,12).

Cullen A. Richardson et al. introduce the term "pelvic relaxation", according to which the pelvic visceral supporting structures relax and are no longer able to sustain the viscera in their normal position, situation that manifests itself in the form of uterine prolapse of various degrees or vaginal prolapse (of the anterior wall, of the posterior wall, of both walls, or vaginal inversion). Such a case is the result of "one or more specific lesions of the supporting tissues"; these lesions can be lateral (para-cervical), transversal, median and of the pubo-urethral ligament, the most frequent being the para-vaginal or lateral lesion, implying a lesion of the endo-pelvic fascia in the pubo-cervical segment, sideways the vaginal wall, next to its junction to the

lateral wall of the pelvis and the ileopectineal line (13,14).

All the different surgical techniques for the treatment of stress urinary incontinence (the classic Marshall-Marchetti-Krantz, Burch, Goebell-Stoeckel, Pereyra techniques etc.) achieve the lifting of the urethra and the regaining of the cysto-urethral angle, by anchoring the visceral fascia to the posterior wall of the symphysis or to the Cooper ligament, which lead to the observation that these techniques do not achieve a normal anatomical readjustment, but a "compensatory abnormality" (15,16).

We consider that, by our technique the sustaining role of the pelvic fascia after recovery is taken over by the suspension and anchorage of the uterus.

CONCLUSION

The suspension and anchorage of the uterus to the supra-pubic fibrous complex represents a simple technique, durable and very efficient, achieving the stress urinary incontinence cure as well as the uterine and vaginal prolapse. In all the cases in which the technique was applied, no relapse was noted in 6 years. Posterior colpoperineorrhaphy with the miorrhaphy of the anal levators was also performed in each case.

REFERENCES

1. Krantz KE. The anatomy of the urethra and anterior vaginal wall. *Am J Obstet Gynecol* 1951; 62: 374.
2. Paturet G. *Traite d'Anatomie Humaine*. Paris: Masson & Cie Editeurs, 1951.
3. Milley PS, Nichols DH. The relationship between the pubourethral ligaments and the urogenital diaphragm in the human female. *Anat Rec* 1971; 170: 281.
4. Tanagho EA, Smith DR. The anatomy and function of the bladder neck. *Br J Urol* 1966; 38: 54.
5. Zaccharin RF. The anatomic supports of the female urethra. *Obstet Gynecol* 1968; 32: 754.
6. Richardson AC, Edmonds PB, Williams NL. Treatment of urinary incontinence due to paravaginal fascial defect. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 357.
7. Thind P. Urethral pressure increment preceding and following bladder pressure elevation during stress episode in healthy and stress incontinence women. *Neurol Urodynam* 1991; 10: 177-183.
8. DeLancey JOL. Structural aspects of the extrinsic continence mechanism. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 296-301.
9. Raz S, Siegel AL, Short JL, Snyder A. Vaginal wall sling. *J Urol* 1989; 141: 43.

10. DeLancey OLJ. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: The hammock hypothesis, *Am J Obstet Gynecol* 1994; 6: 1713.
11. Montague DK, Stewart BH. Urethral pressure profiles before and after Ornade administration in patients with stress urinary incontinence. *J Urol* 1979; 122: 198.
12. Danforth DN. *Textbook of Obstetrics and Gynecology*. 2nd edition. New York: Harper&Row Inc, 1966, 828.
13. Stanton SL, Cardozo LD. Results of the colposuspension operation for incontinence and prolapse. *Br J Obstet Gynecol* 1979; 56: 693.
14. Burch JC. Urethrovaginal fixation to Cooper's ligament for correction of stress incontinence, cystocele and prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 81: 281.
15. Massey A, Abrams P. Urodynamics of the female lower urinary tract. *Urol Clin N Am* 1985; 12: 231.
16. Marshall VF, Marchetti AA, Krantz KE. The correction of stress incontinence by simple vesicourethral suspension. *Surg Gynecol Obstet* 1949; 88: 509.

NOUTĂȚI

LIGANDUL CD40 SOLUBIL ÎN SINDROMUL CORONARIAN ACUT

Diagnosticul precoce și corect și tratamentul adecvat rămân, încă, o provocare în sindromul coronarian acut, neînsoțit de supradenivelarea segmentului ST. Troponinele cardiace, markeri sensibili ai necrozei miocardice, sunt utilizate în practică dar au început să fie considerate insuficient de precoce în evidențierea evenimentelor coronariene acute, deoarece sunt un marker al injuriei miocardice și nu al activării plachetare sau al destabilizării plăcii de aterom. Un rol important în progresia și destabilizarea plăcii de aterom ar reveni ligandului CD40. Sistemul liganzilor CD40 – CD40 este distribuit la nivelul unor celule: leucocite, celule endoteliale, celule musculare netede, plachete activate. Forma solubilă a ligandului CD40 este eliberată din limfocitele și plachetele activate. Ligandul CD40 are un rol foarte important în fiziopatologia sindromului coronarian acut deoarece are roluri proinflamatorii, promovează fenomenul coagulării, prin inducerea expresiei factorului tisular la nivelul monocitelor și celulelor endoteliale și este ligand pentru glicoproteinele IIb/IIIa. Studiul CAPTURE a înrolat 1265 de pacienți cu sindroame coronariene acute, care aveau durere toracică persistentă și modificări electrocardiografice dinamice. Documentarea inițială, înaintea randomizării, a evidențiat prin coronarografie, la toți pacienții, boală coronariană semnificativă. Pacienții au fost randomizați pentru a primi abciximab sau placebo, iar angioplastia coronariană s-a efectuat după 18 sau 24 de ore. Au fost dozate ligandul CD40, P-selectina, TNF- α , molecula 1 de adeziune intracelulară și troponina T, iar la o parte dintre pacienți s-a apreciat starea de activare plachetară. Ligandul solubil CD40 s-a dovedit un marker biochimic foarte puternic al stării de activitate trombotică inflamatorie, la pacienții cu sindroame coronariene acute. El identifică, dintre pacienții aflați la debutul sindroamelor coronariene acute, pe aceia cu risc major de evoluție nefavorabilă, care beneficiază maxim de tratamentul cu antagonistul receptorilor de glicoproteină IIb/IIIa, abciximab. În analizele de regresie multivariată, ligandul CD40 a fost un predictor independent, alături de troponina T și proteina C reactivă și s-a corelat direct cu activitatea plachetară, determinată prin flow-citometrie. Același studiu demonstrează că pacienții cu sindrom coronarian acut și nivele crescute ale CD40 sunt beneficiarii majori ai tratamentului cu abciximab (Heeschen CH, Dimmeler S, Hamm WC et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 2003; 348 (12): 1104-1111).

Corina Dima-Cozma

BOALA CELIACĂ ASOCIATĂ CU INFECȚIA CU HELICOBACTER PYLORI

E. Cârdei¹, D. Moraru¹, Laura Trandafir¹, Laura Bozomitu¹, Doina Mihăilă²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Clinica a III-a Pediatrie

Spitalul Clinic de urgențe pentru Copii "Sf. Maria" Iași

2 Laboratorul de Anatomie Patologică

CELIAC DISEASE ASSOCIATED WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTION – A CASE REPORT (Abstract): Celiac disease, also known as gluten-sensitive enteropathy, is an autoimmune enteropathy caused by the ingestion of gluten-containing grains in susceptible subjects. The authors present a 3 years and 5 months old girl diagnosed with celiac disease at 1 year and 5 months old. Initially, the evolution after gluten-free diet was favorable. After 2 years the child presented abdominal pain and anorexia. The IgA anti gliadin antibodies had normal values. The gastric biopsy found *Helicobacter pylori* gastritis. After treatment for *Helicobacter pylori* eradication the symptoms disappeared. **Key words:** CELIAC DISEASE, ANTIGLIADIN ANTIBODIES, GLUTEN-FREE DIET, HELICOBACTER PYLORI

Boala celiacă (enteropatia prin sensibilizare la gluten) este o enteropatie autoimună indusă de gliadina din grâu și de proteinele înrudite din secară sau orz, survenită la subiecții cu predispoziție genetică (1).

Descrisă pentru prima dată în 1888 de Samuel Gee, boala celiacă rămâne o problemă de mare actualitate prin varietatea formelor clinico-histologice de boală, prin consecințele sale asupra statusului nutrițional și a dezvoltării ulterioare a copilului, diagnosticarea și instituirea precoce a regimului fără gluten (RFG) fiind obligatorii.

PREZENTARE DE CAZ

Pacienta T. A. în vârstă de 1 an și 5 luni, din mediul urban s-a internat în Clinica a III-a Pediatrie pe data de 4 septembrie 2000 pentru diaree cronică alternând cu constipație și falimentul creșterii.

Antecedentele heredocolaterale sunt nesemnificative iar din antecedentele personale fiziologice am reținut că este primul

copil, născut în maternitate la termen, cu Gn = 3700 gr, Tn = 52 cm, fără suferință la naștere. A fost alimentat artificial de la 7 zile și diversificat la 4 luni.

Din antecedentele personale patologice ne-au atras atenția episoadele de diaree alternând cu constipație prezentate de la vârsta de 8 luni, deficitul ponderal, anemia carențială și rahitismul carențial diagnosticate în primul an de viață.

Din istoricul bolii reținem că în perioada de sugar copilul a prezentat multiple internări în Spitalul de Copii "Sfânta Maria", fiind diagnosticată cu sindrom de malabsorbție. În vederea stabilirii etiologiei sindromului de malabsorbție și a conduitei terapeutice fetița a fost internată în Clinica III Pediatrie.

Examenul clinic a arătat: hipotrofie staturo-ponderală - G = 7500 gr (IP=0,66), T = 65 cm (IS=0,84), tegumente palide, țesut celular subcutanat redus pe abdomen, torace, membre, sechele de rahitism, hipo-

tonie musculară, inapetență, abdomen mărit de volum.

Investigațiile paraclinice efectuate au evidențiat prezența anemiei hipochrome, hiposideremice. Imunelectroforeza a exclus deficitul de IgA. Radiografia de pumn a arătat întârziere în maturarea nucleilor de creștere.

S-a practicat biopsia intestinală cu sonda Storz iar examenul anatomopatologic al fragmentului bioptic a evidențiat: atrofie subtotală a vilozităților intestinale, prezența limfocitelor intraepiteliale și infiltrat limfo-plasmocitar în lamina propria (fig.1).

Pe baza datelor clinico-anamnestice și a investigațiilor paraclinice s-a stabilit diagnosticul pozitiv de boală celiacă.

S-a instituit regimul fără gluten, fiind interzise toate produsele conținând grâu, orz, secară și ovăz în prima etapă.

Monitorizarea evoluției bolii sub regim fără gluten (RFG) s-a realizat prin controale în clinică la interval de 3 luni. Clinic, apetitul și tranzitul intestinal s-au normalizat după 2-3 săptămâni, curba ponderală a fost ascendentă cu recuperarea deficitului ponderal după 1 an de la inițierea dietei. Determinarea anticorpilor antigliadină (AGA) tip IgA (VN < 5 UI/ml) a arătat scăderea acestora în dinamică.

După 2 ani de RFG copilul prezintă inapetență și dureri abdominale recurente, localizate în epigastriu, cu iradiere în flancuri, cu stare generală relativ bună, motiv pentru care se reinternează. Titlul AGA a fost în limite normale. Efectuarea biopsiei mucoasei gastrice a permis diagnosticarea gastritei cronice antrale cu *Helicobacter pylori* (fig.2). După tratamentul de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori* (tripla asociere - Klacid, Amoxicilină și Omeprazol, 7 zile) și continuarea tratamentului cu Omeprazol încă 21 de zile simptomatologia dispare.

DISCUȚII

În ultimii ani, dezvoltarea testelor imunologice (anticorpi antigliadină, antireticulină, antiendomisium, antitransglutaminază) a permis reconsiderarea criteriilor de diagnostic și monitorizare a evoluției bolii celiace sub RFG. Cu toate acestea, biopsia intestinală rămâne "gold standard"-ul în diagnosticarea acestei afecțiuni (1).

În cazul prezentat, determinarea AGA tip IgA (ELISA) a permis urmărirea evoluției bolii în conformitate cu noile criterii de diagnostic elaborate de ESPGAN. La copilul mic acești anticorpi reprezintă un impor-

tant marker serologic (specificitate cuprinsă între 80-98%)(1). Sub RFG titlul AGA se normalizează după 3-6 luni.

Apariția simptomatologiei digestive după 2 ani de evoluție favorabilă sub RFG, în condițiile menținerii AGA la valori normale a determinat efectuarea biopsiei mucoasei gastrice și diagnosticarea gastritei cronice antrale cu *Helicobacter pylori*. Tratamentul specific de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori* conform Consensului

European Maastricht (1997) (2) asociat cu un inhibitor de pompă timp de 3 săptămâni a condus la eradicarea infecției și dispariția manifestărilor clinice.

În literatura de specialitate nu există un consens privind asocierea bolii celiace cu infecția cu *Helicobacter pylori* (3,4,5). Considerăm că această asociere întâmplătoare reprezintă o "capcană de diagnostic" ce poate conduce la erori de diagnostic și tratament.

BIBLIOGRAFIE

1. Fassano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterol* 2001; 120: 636-651.
2. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 207-213.
3. Luzzo F, Mancuso M, Imeneo M et al. *Helicobacter pylori* infection in children with celiac disease: prevalence and clinicopathologic features. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 143-146.
4. Ciacci C, Squillante A, Rendina D et al. *Helicobacter pylori* infection and peptic disease in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1283-1287.
5. Diamanti A, Maino C, Niveloni S et al. Characterization of gastric mucosal lesions in patients with celiac disease: a prospective controlled study. *Am J Gastroenterol* 2000; 94: 1313-1319.

NOUTĂȚI

EZETIMIBE PRIMUL INHIBITOR AL ABSORBȚIEI COLESTEROLULUI

Ezetimibe (ZETIA, Merck/Schering Plough) este primul agent dintr-o nouă clasă de medicamente capabile să inhibe absorbția colesterolului, cu indicații în tratamentul hipercolesterolemiei, hipercolesterolemiei familiale homozigote și sitosterolemiei familiale homozigote. Deși mecanismul de acțiune nu este pe deplin elucidat ZETIA inhibă absorbția intestinală atât a colesterolului din alimente cât și a celui biliar dar nu afectează absorbția trigliceridelor, a vitaminelor liposolubile, a acizilor biliari și a acizilor grași. ZETIA produce totodată reducerea LDL-C (low-density lipoprotein-cholesterol), a colesterolului total (TC) și a apoproteinei B. Hipercolesterolemia familială, o afecțiune cauzată de absența receptorilor LDL funcționali, se traduce clinic prin niveluri de aproximativ 500mg/dl colesterol plasmatic. Reducerea acestei valori este dificil de realizat în condițiile în care prin terapia actuală se reușește reducerea cu doar 10% a colesterolului plasmatic. În sitosterolemia familială homozigotă, o afecțiune lipoproteică autozomal recesivă, cauzată de o creștere a absorbției fitosterolilor din fructe și legume, EZETIMIBE este primul medicament eficient. Spre deosebire de afecțiunile precedente, numărul pacienților tratați pentru hipercolesterolemie este deosebit de mare. Deși terapia curentă dispune de medicamente care pot reduce concentrația de LDL-C cu aproximativ 30-40% (Atrovastatin, Simvastatin) efectele adverse, multe din ele dependente de doză, limitează utilizarea lor în terapeutică (Domagala BM, Leady M, Streetman DS. Ezetimibe: The first cholesterol absorption inhibitor. *Pharmacol Ther* 2003; 28, 3: 191-196).

Lenuța Profire



Fig.1. Mucoasa intestinală în boala celiacă, aspect histologic: atrofie vilozitară subtotală

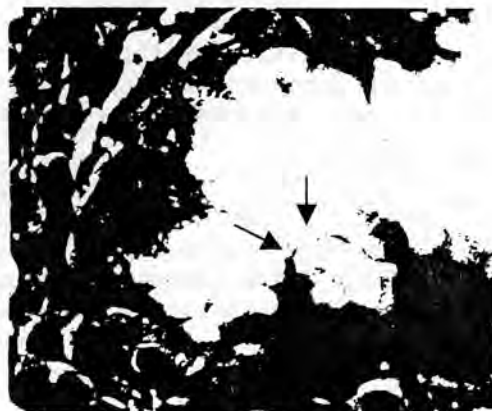


Fig. 2. Gastrită cronică antrală cu *Helicobacter pylori*

ATYPICAL POST-RENAL TRANSPLANTATION HYPERPARATHYROIDISM - FURTHER SUPPORT FOR "REMOVING ALL ENLARGED GLANDS"

S.A. Jayawardene¹, A. Covic¹, N. Malikian¹, W.J. Owen², P. O'Donnell³,

J. Taylor¹, G.C. Koffman¹, D.J.A. Goldsmith¹

Guy's and St Thomas' Hospitals London

1 Department of Nephrology & Transplantation

2 Department of Surgery

3 Department of Histopathology

ATYPICAL POST-RENAL TRANSPLANTATION HYPERPARATHYROIDISM - FURTHER SUPPORT FOR "REMOVING ALL ENLARGED GLANDS" (Abstract): Hyperparathyroidism is an important sequela of chronic renal failure, remains a considerable challenge to nephrologists, and can be seen as inevitable in patients undergoing long-term renal replacement therapy. As time with renal disease increases then so does the cumulative risk of hyperparathyroidism, and the eventual need for surgical parathyroidectomy when hyperparathyroidism becomes refractory to medical intervention. Parathyroidectomy before dialysis treatment has started, or after successful renal transplantation, is much less commonly performed than when the patient is receiving dialysis. Increasingly the propensity for residual parathyroid tissue left behind (by design or accident) at an initial parathyroidectomy to undergo progressive hyperplasia under the constant stimulus of uremia, and by so doing result in the need for a second, more complex, neck exploration, has increased support for initial total parathyroidectomy for patients on dialysis. The optimal operative procedure for autonomous hyperparathyroidism after successful renal engraftment is however less clearly established. We discuss two very unusual but instructive cases of post renal transplantation autonomous hyperparathyroidism requiring surgical parathyroidectomy. Using these cases as examples we discuss the various surgical options, and discuss the contentious issue of the place for autografting parathyroid tissue. **Key words:** POST-RENAL TRANSPLANTATION HYPERPARATHYROIDISM, SURGICAL PARATHYROIDECTOMY

CASE REPORT ONE

A female domestic cleaner age 38 presented, in 1983, with raised blood pressure and oedema. Plasma creatinine was 537 mmol/l (NR 60 – 120 mmol/l), calcium 2.46 mmol/l (NR 2.20 – 2.60 mmol/l corrected for albumin), phosphate 1.68 mmol/l (NR 0.70 – 1.40 mmol/l). Intravenous urography showed two symmetrical small non-obstructed kidneys with coarse cortical scars. Alkaline phosphatase and liver function were normal. There was a large multinodular goitre; blood and scintigraphic

measures of thyroid function were normal. On thyroid scintigraphy there was a cold nodule in the thyroid isthmus; two separate fine-needle aspirations yielded benign cells.

Six months later the patient started peritoneal dialysis using only calcium-containing oral phosphate-binders, and shortly afterwards underwent a successful live-related renal transplant from her brother. Initial renal function was good (best plasma creatinine 136 mmol/l); immunosuppression was achieved by conventional triple therapy

(prednisolone, azathioprine and cyclosporine A) without acute rejection episodes. Plasma calcium rose to 2.70 – 2.80 mmol/l within six months of renal transplantation. No measurements of iPTH were performed at that early stage, but in 1991 iPTH was 197 nmol/l (NR 10 – 65 nmol/l) in the face of a plasma calcium of 2.72 mmol/l. In 1987 plasma creatinine was 150 mmol/l, and 184 mmol/l in 1993. In 1993 the patient complained of knee and ankle pain on walking, plain radiographs of hands, clavicles, pelvis and knees were typical of renal osteodystrophy, plasma iPTH was 742 and plasma calcium 3.01 mmol/l. A CT scan of the neck was performed and this showed three enlarged parathyroid glands, and a large multinodular goitre with retrosternal extension.

At surgical parathyroidectomy in 1993 four asymmetrically-enlarged parathyroid glands were located, each showing chief cell hyperplasia on histology. 50% of the least enlarged (right lower) gland was left in situ and marked with a clip. Post-operatively plasma calcium fell from 3.06 mmol/l to 2.46 mmol/l without symptoms. Oral calcium carbonate and 250 mcg oral 1-alfacalcidol were used to maintain plasma calcium levels. Renal transplant function was unaffected.

By 1996 however plasma calcium was 2.70 mmol/l, iPTH was 269 nmol/l, and creatinine 189 umol/l. In 1997 plasma calcium was 3.01 mmol/l and iPTH 237 nmol/l and the patient was once again symptomatic (musculoskeletal). Parathyroid nuclear medicine, and C-11 methionine PET, scans did not localise any metabolically-active parathyroid tissue. The patient's neck was re-explored and a right thyroid lobectomy was performed. Histology showed a colloid goitre, and one enlarged parathyroid gland (right lower, at the site of the clip marking the remnant autograft) weighing 0.9 grams was excised, showing

chief cell hyperplasia on histology. Post-operatively plasma calcium fell to 1.89 mmol/l requiring ongoing supplementation with oral calcium and 1-alfacalcidol. Plasma iPTH fell to 15 nmol/l and then 4 nmol/l (with a plasma calcium of 2.16 mmol/l on 0.25 mcg oral 1-alfa-calcidol therapy daily) some months later. The patient remains well and has just returned to dialysis six years after her second parathyroidectomy.

CASE REPORT TWO

A 19-year-old man was referred in 1993 with microscopic haematuria and proteinuria, and abnormal renal function (urea 10 mmol/l (NR 3.5–6.5 mmol/l) and creatinine 123 mmol/l (NR 60–120mmol/l)). Renal biopsy showed IgA nephropathy with severe tubulo-interstitial scarring and fibrosis, and old crescents. He was treated with prednisolone and azathioprine. Despite this, his plasma creatinine rose steadily and reached end-stage renal failure two years after his initial referral.

He was commenced on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). He was also treated with a low phosphate diet, phosphate binders and 1-alfa-calcidol. On these plasma calcium was consistently in the range 2.20 – 2.40 mmol/l, and plasma phosphate in the range 1.2 – 2.3 mmol/l. Intact Parathormone (iPTH) did not exceed 107 nmol/l (NR 10 – 65 nmol/l).

Fifteen months after starting dialysis, he underwent a live-related transplant from his twin brother. He had primary function and made a good recovery with excellent allograft function (plasma creatinine range 110 – 130 mmol/l, and with normal plasma calcium and phosphate levels for the first 30 months post-engraftment. Almost 3 years after the transplant, the patient was noted to be hypercalcaemic for the first time (3.27mmol/l (NR 2.2–2.6 mmol/l)) though asymptomatic. Serum alkaline phosphatase (ALP), thyroid function, and serum electro-

phoresis were all normal. PTH levels were inappropriately elevated at 265nmol/l. His creatinine at the time was 130mmol/l. An ultrasound scan of the neck revealed no parathyroid mass and a bone scan showed diffuse increased uptake of bone tracer consistent with metabolic bone disease. Hypercalcaemia worsened (3.43 mmol/l), with depression, thus parathyroidectomy was undertaken. At operation, the right lower parathyroid gland was enlarged (10 x 7 mm) and removed. Only one upper gland could not be identified which appeared smaller than normal, and was left *in situ*. The left lower gland was also small in size, but was biopsied and a remnant left behind. Histology of the glands revealed a parathyroid adenoma within the right lower gland (fig. 1) and suppressed parathyroid tissue within the left lower gland (fig. 2). Post-operatively the patient was hypocalcaemic requiring prolonged oral calcium supplementation and large doses of one- α -calcitriol. 36 months after the operation plasma calcium was 2.38 mmol/l, and the iPTH level was 8 nmol/l.

DISCUSSION

The optimal surgical procedure to use in combating secondary/tertiary hyperpara-

thyroidism in dialysis patients remains controversial – three options exist. The first is subtotal parathyroidectomy (PTX), the second is total PTX with orthotopic or heterotopic parathyroid gland remnant autotransplantation, and the third option is total PTX without any autotransplantation (1,2).

The arguments for these options have been rehearsed almost exclusively in the context of dialysis patients (3) – in patients on dialysis, the use of subtotal PTX or total PTX with autografting carries a substantial risk of remnant parathyroid gland hyperplasia (25% at 5 years post PTX and 50% at 10 years post PTX if not transplanted) (1,4), unless the patient can avoid continued dialysis by successful renal engraftment, with recurrence of the hyperparathyroidism necessitating another (usually operatively more complex) surgical procedure to remove the overactive remaining parathyroid tissue. Another less common reason to question autografting is quasi-malignant locally-invasive behaviour of these autografts/remnants in the neck or in other ectopic positions such as the sternomastoid, deltoid or brachioradialis muscles (5).

Although 10 – 15% of patients become hypercalcaemic immediately or soon after

successful renal engraftment as a result of markedly increased renal phosphate clearance (6), in more than two-thirds of these cases the restoration of near-normal renal function permits the resolution of hypercalcaemia and hyperparathyroidism by involution of the enlarged parathyroid glands, often within 12 to 36 months (7). In a minority of cases though the extent of pre-transplant hyperparathyroidism, often as monoclonal nodular hyperplasia (8), is so great that hyperparathyroidism persists indefinitely (the longest recorded case being for 23 years despite excellent allograft function (9)), and patients can become symptomatic with either hypercalcaemia (mood change, lithiasis (10), pancreatitis) or musculoskeletal problems (11). In these cases surgical PTX is recommended.

The surgical strategy of performing a deliberately incomplete PTX in renal transplant patients (parathyroid debulking rather than clearance) is predicated on the assumption that any remaining overactive parathyroid tissue will come back under physiological control in the context of normal renal function restored by renal transplantation (unlike the continued stimulus to PT gland hyperplasia provided by chronic uraemia). Thus the usual operative approach for post renal transplantation PTX is to perform either subtotal PTX or a total PTX with autografting, to avoid rendering the patient functionally hypoparathyroid and permanently dependent on vitamin D and calcium supplements. The first of our two cases shows that recurrent hyperparathyroidism from a remnant gland can occur in the setting of renal transplantation, just as it can with patients on dialysis. We believe that this is the first such reported case. Two factors are likely to be important in determining this outcome – first, the histology of the remnant glandular tissue, and second, how close to normal renal transplant function is.

Primary hyperparathyroidism, though often asymptomatic, can result in renal impairment especially if plasma calcium levels exceed 3.0 mmol/l (12,13,14). The second case we describe is a case of primary hyperparathyroidism developing in a patient with a functioning renal allograft. We can be confident that this is truly an adenoma causing primary hyperparathyroidism for three reasons – first, the absence of biochemical evidence of significant hyperparathyroidism when the patient was on dialysis, second, the three year period post transplantation before plasma calcium became abnormal, and third, the glandular size asymmetry (one large, two normal/small) and glandular histology (adenoma versus clearly suppressed parathyroid tissue – fig. 1, 2). There have only been two previous occurrences of single adenomas in patients with a renal transplant (15).

We feel that the correct management of hyperparathyroidism for post-renal transplant patients is first not to rush to parathyroidectomy, but if possible to wait for at least 12 months post engraftment to allow for evidence of regression and also to avoid unduly complicating early post-engraftment management. Second, when surgery is indicated we advocate the removal of all enlarged glands at parathyroidectomy (ie leaving normal sized parathyroid glands *in situ*, marked with a clip for insurance). Thus, in the first case we would now advocate total parathyroidectomy (without autografting) as all four glands were enlarged and renal allograft function was suboptimal. In the second case a single-gland parathyroidectomy would have been the procedure of choice. If there are worries about long-term hypoparathyroidism after total parathyroidectomy (which do not appear to be borne out in clinical series (16,17)) it is possible to cryopreserve glands in liquid nitrogen for later re-implantation (18). A recent report also highlights the use of

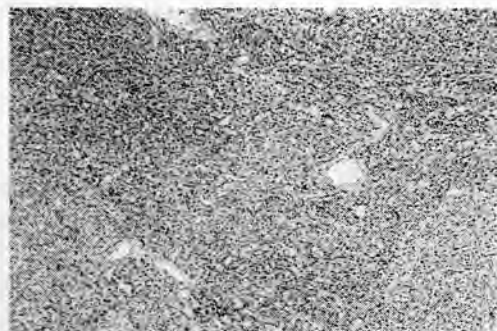


Fig. 1. Histology of the enlarged parathyroid gland removed at parathyroidectomy (Case Two). Typical features are seen of a parathyroid gland adenoma – crowded architecture with monotonous cellular features

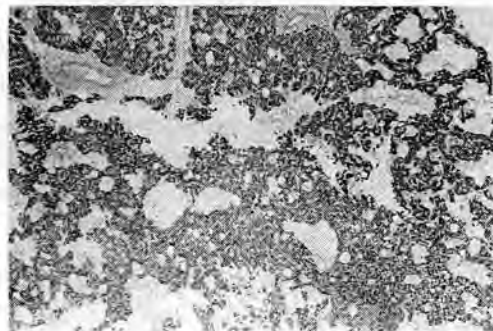


Fig. 2. Histology of the normal/small parathyroid gland removed at parathyroidectomy (Case Two) – involutational change (large amounts of fat – “empty spaces”) is seen due to suppression from the overactivity of the (other) enlarged gland

intra-operative stereo-magnification to ensure than any PT tissue selected for autografting has optimal functional characteristics and a low proliferative potential (19).

REFERENCES

1. Higgins RM, Richardson AJ, Ratcliffe PJ, Woods CG, Oliver DO, Morris PJ. Total parathyroidectomy alone or with autograft for renal hyperparathyroidism? *QJM* 1991; 79: 323-332.
2. Ogg CS. Parathyroidectomy in the treatment of secondary renal hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1973; 4: 168-173.
3. Malmaeus J, Akerstrom G, Johansson H, Ljunghall S, Nilsson P, Selking O. Parathyroid surgery in chronic renal insufficiency. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation to the forearm. *Acta Chir Scand* 1982; 148: 229-238.
4. Korzets Z, Magen H, Kraus L, Bernheim J. Total parathyroidectomy with autotransplantation in haemodialysed patients with secondary hyperparathyroidism - should it be abandoned? *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2: 341-346.
5. Ellis HA. Fate of long-term parathyroid autografts in patients with chronic renal failure treated by parathyroidectomy: a histopathological study of autografts, parathyroid glands, and bone. *Histopathol* 1988; 13: 289-309.
6. Graf H, Kovarik J, Stummvoll HK, Wolf A, Pinggera WF. Handling of phosphate by the transplanted kidney. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1979; 16: 624-629.
7. Botha JF, Botha JR. Parathyroid function after successful renal transplantation. *S Afr J Surg* 1997; 35: 113-116.
8. Fukagawa M. Cell biology of parathyroid hyperplasia in uremia. *Am J Med Sci* 1999; 317: 377-382.
9. Goldsmith DJA, Owen WJ. Persistent autonomous hyperparathyroidism for 23 years post renal transplantation despite excellent allograft function. *Nephron* 2001; 89: 105-107.
10. Beleva B, Filev A, Donovski L, Kumanov K, Todorov T. Sluchai na tretichen khiperparatireoidizum sled bubrechna transplantatsia, uslozhen s litiaza. *Khirurgiia* 1990; 43: 100-102.
11. Khafif RA, DeLima C, Silverberg A, Frankel R, Groopman J. Acute hyperparathyroidism with systemic calcinosis. Report of a case. *Arch Intern Med* 1989; 149: 681-684.
12. Zahrani AA, Levine MA. Primary hyperparathyroidism. *Lancet* 1997; 349: 1233-1238.
13. Laroche M, Garrette F, Rostaing L, Cantagrel A, Mazieres B. Insuffisance renale terminale apres parathyroidectomie pour hyperparathyroidie primitive evoluee. *Rev Med Interne* 1998; 19: 787-791.
14. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1249-1255.
15. D'Alessandro AM, Melzer JS, Pirsch JD et al. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: operative indications. *Surgery* 1989; 106: 1049-1055.
16. Ljutic D, Cameron JS, Ogg CS, Turner C, Hicks JA, Owen WJ. Long-term follow-up after total parathyroidectomy without parathyroid reimplantation in chronic renal failure. *QJM* 1994; 87: 685-692.
17. Hampl H, Steinmuller T, Frohling P et al. Long-term results of total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with and without renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25: 161-170.
18. Walgenbach S, Rosnatiowski R, Bittinger F et al. Modified cryopreservation and xenotransplantation of human parathyroid tissue. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384: 277-283.
19. Neyer U, Hoerandner H, Haid A, Zimmermann G, Niederle B. Total parathyroidectomy with autotransplantation in renal hyperparathyroidism: low recurrence after intra-operative tissue selection. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (4): 625-629.

BY-PASS-UL JEJUNOILEAL

L. Dubei, Șt. Georgescu, D. Lăzescu, C. Cîrdei
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
Clinica I Chirurgie,
Spitalul Clinic de Urgență "Sf. Spiridon" Iași

JEJUNOILEAL BY-PASS - CASE REPORT (Abstract): Obesity is a condition which can be found very frequently today, both in developed and 3rd world countries. The incidence of obesity in adult population of Romania is about 35%, and most of these patients are females. We'll present the case of a 54 years old woman with BMI = 57 kg/m², who was hospitalized for the treatment of a postoperative eventration after an umbilical hernia. Her nocturnal breathing troubles, knee pains and walking difficulties made us consider the idea of a digestive by-pass. The surgical intervention consisted of jejunoileal by-pass, abdominoplasty and dermolipectomy with bipolar drainage. Many complications occurred in the postoperative period (renal failure due to severe diarrhea). The weight loss after 18 months was 37%, which means 66% of the weight surplus (similar results can be found in professional statistics - around 70%). After 18 months her weight is 95 kg and she allowed to consume any food. 18 months after the operation, the number of stools decreased to normal (1-2 per day). In conclusion the morbid obesity can and must be treated surgically. Jejunoileal by-pass is a highly effective procedure, but surgeons must be aware of the fact that severe complications which may occur anytime and must be treated immediately. After this kind of operation, weight stabilization can be achieved within 2 years, no diet being necessary as an additional treatment.
Key words: JEJUNOILEAL BY-PASS, BODY MASS INDEX (BMI), ABDOMINOPLASTY, DERMOLIPECTOMY, THE WEIGHT LOSS

Obezitatea este o afecțiune cu incidență în creștere în toate țările lumii și reprezintă o importantă problemă de sănătate publică. Alimentația nerațională a făcut din această boală un adevărat flagel al lumii moderne. În SUA, incidența obezității este de aproximativ 40%, iar cheltuielile de sănătate sânt de cca. 40 miliarde \$ anual. În România, incidența obezității este de aproximativ 35% din populația adultă, femeile fiind predominant afectate (1).

CAZ CLINIC

Pacienta C.A., în vârstă de 54 de ani, din mediul urban, pensionară (fostă contabilă), s-a internat în Clinica I Chirurgie pentru o eventrație postoperatorie manifes-

tată prin jenă permanentă și dureri la eforturi relativ mici. Concomitent prezenta dispnee, somnolență, pirozis și regurgitații, episoade de apnee în somn. Dintre antecedentele heredo-colaterale menționăm că mama și o soră sânt hipertensive și au obezitate morbidă, iar tata este hipertensiv. Antecedente personale fiziologice includ prima menstruație la 15 ani, ultima menstruație la 40 de ani, nu a fost niciodată însărcinată. AP patologice cuprind supraponderabilitate de la vârsta de 20 de ani, hernie ombilicală operată la 51 de ani și eventrație la un an postoperator.

Eventrația a apărut în urmă cu 2 ani și a crescut progresiv în dimensiuni până la 15/15 cm cu un sac gigant de aproximativ 25/

25 cm, devenind invalidantă și determinând dureri abdominale și tulburări de tranzit. Bolnava este consumatoare cronică de anti-algice, hipolipemiente, medicamente coronarodilatatoare și vasodilatatoare, precum și antisecretoarii gastrice.

La examenul local s-a găsit o formațiune pseudotumorală parțial reductibilă, cu expansiune la efort și impulsie la deget, cu un defect parietal de 15/15 cm. Ascultator, la nivelul sacului de eventrație se aud zgomote intestinale normale. Examenul clinic general relevă obezitate morbidă (G=148kg, T=160cm, IMC=57,8 kg/m², țesut celulo-adipos foarte bine reprezentat) și manifestările secundare impactului obezitității asupra diferitelor aparate și sisteme: dureri la nivelul articulațiilor genunchilor, mers greoi, tulburări respiratorii nocturne, tulburări ale somnului. Toate aceste manifestări ne-au determinat să-i propunem și realizarea unui gest chirurgical pentru obezitate. A fost investigată radiologic abdominal și nu s-a decelat nici o modificare. Preoperator pacienta a fost investigată din punct de vedere metabolic, endocrinologic, cardiovascular și pulmonar. La explorarea electrocardiografică prezintă modificări de fază terminală la proba de efort. La explorarea metabolismului lipidic s-a decelat hiperlipoproteinemie mixtă. Diagnosticul preoperator a fost: eventrație postoperatorie, obezitate morbidă, cardiopatie ischemică cronică nedureroasă, hiperlipoproteinemie mixtă, gonartroză bilaterală, sindromul apneei în somn, sindrom Pickwick.

Dintre multiplele tehnici de tratament chirurgical al obezitității, s-a optat pentru by-pass jejuno-ileal asociat cu abdominoplastie cu refacerea peretelui prin procedeu anatomic și sutura transversală a acestuia, dermolipectomie și drenaj supraaponevrotic aspirativ bipolar. În tehnica clasică a by-pass-ului jejuno-ileal se realizează șuntarea unei porțiuni din intestinul subțire cu anastomoză jejuno-ileală efectuată la 30

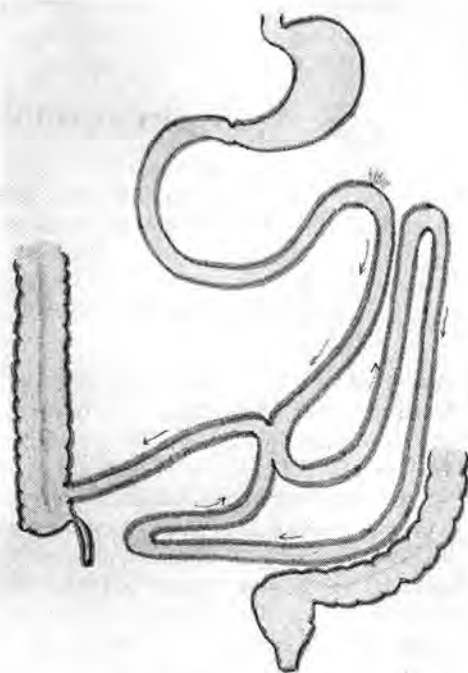


Fig. 1. Procedeu nostru

cm de unghiul duodeno-jejunal și la 15 cm de valva ileo-cecală varianta „end-to-end” (operația Scott - fig. 3) și respectiv 35 cm de unghiul duodeno-jejunal și 10 cm de valva ileocecală varianta „end-to-side” (operația Payne - fig. 2). La pacienta noastră a fost realizată această tehnică cu câteva modificări printre care lungimea funcțională a intestinului lăsat în circuit care a fost mai mare (aproximativ 85 cm), gura de anastomoză a fost de aproximativ 6 cm, anastomoza fiind realizată printr-un surjet cu fir lent resorbabil (fig. 1) și ligatură Rossa-noff pe capătul proximal al ansei excluse.

Evoluția a fost grevată de numeroase complicații. Prima complicație postoperatorie care s-a dovedit a fi foarte severă, a fost diareea dificil de controlat în ciuda terapiei susținute de reechilibrare și a tratamentului antiperistaltic, precum și o suprație parietală care a necesitat extragerea firelor de sutură tegumentară realizându-se

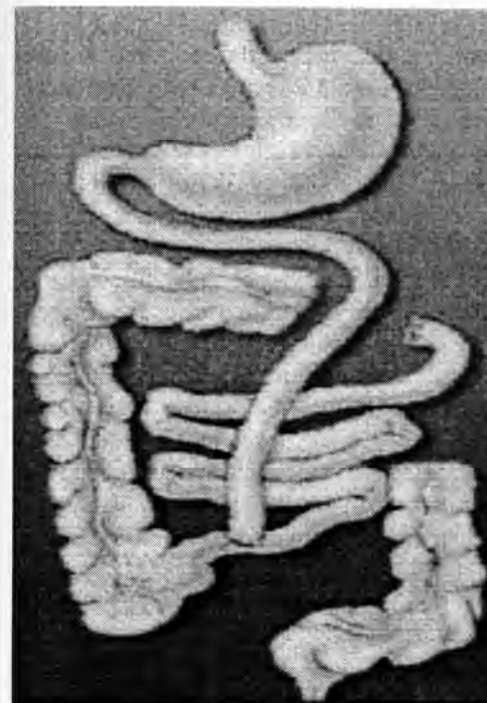


Fig. 2. Operația Payne

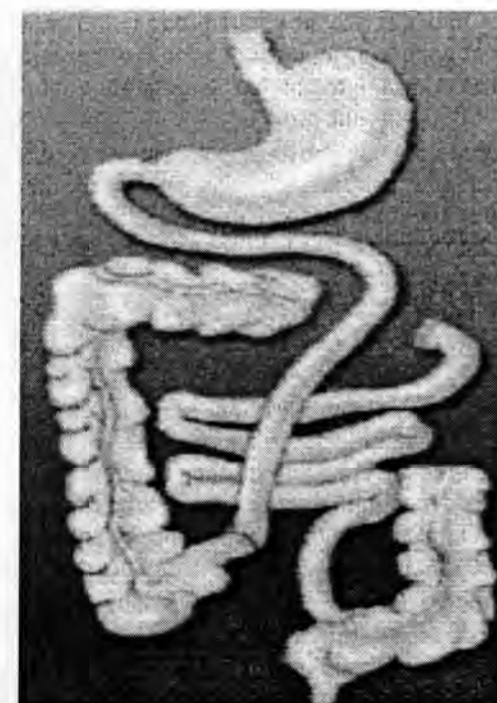


Fig. 3. Operația Scott

lavaj abundent cu soluție antiseptică. Ambele complicații au precipitat evoluția și au determinat instalarea unei insuficiențe renale acute, probabil prin mecanism mixt, care a impus hemodializă. Rezultatele privind scăderea ponderală au fost surprinzătoare. Inițial rata de reducere a greutatei a fost de 950 g/zi, ulterior aceasta a diminuat, la 18 luni postoperator pacienta cântărind 95 kg în condițiile în care nu au fost impuse restricții alimentare (2). În prezent, numărul scaunelor este de 1-2/zi, nu prezintă manifestări legate de sindromul malabsorbiv, durerile articulare și tulburările din timpul somnului sânt neglijabile.

DISCUȚII

Obezitatea morbidă beneficiază de multiple metode de tratament chirurgical. By-pass-ul jejunoileal este prima dintre ele, fiind imaginată de Kremen și Linner în 1954. Tehnica presupune anastomoza unei părți

superioare a jejunului cu partea distală a ileonului, excluzând astfel o porțiune importantă din intestinul subțire cu rol absorbiv. Griffin a observat în urmărirea pe termen lung a 91 de pacienți, apariția insuficienței hepatice chiar cu deces (3). Alte tulburări descrise la vremea respectivă au fost: tulburări hidroelectrolitice care au necesitat spitalizări repetate, litiază renală indusă de creșterea absorbției oxalaților, colelitiază, artrită secundară probabil activării complementului de către complexe imune cu greutate moleculară mare formate ca urmare a absorbției antigenelor bacteriene, enterite de by-pass, sindroame pseudo-ocluzive, osteomalacie, tulburări de absorbție ale vitaminelor A, D, E, K, posibila favorizare a dezvoltării carcinomului colonic (3,4,5,6). Aceste multiple complicații au dus la abandonarea metodei. De-a lungul timpului, mulți chirurghi au testat lungimea optimă și tipul de anastomoză.

În 1963, Payne și colaboratorii au propus by-pass-ul jejunocolic care realizează o anastomoză între partea superioară a jejunului și colonul proximal având drept scop șuntarea unei porțiuni cât mai mari din intestinul subțire (4,5). Pacienții prezentau episoade necontrolabile de diaree cu tulburări electrolitice importante, tehnica fiind abandonată.

În 1969 s-a revenit la by-pass-ul jejunoileal, Payne realizând o anastomoză jejunoileală varianta „end to side”, iar în 1973 Scott și colaboratorii au realizat anastomoză jejunoileală varianta „end to end” (4,5,6). În ambele variante, o mare parte din intestinul subțire este exclusă, în circuitul digestiv rămânând aproximativ 45 cm (35 cm de jejun și 10 cm de ileon). Apare astfel un sindrom de malabsorbție a proteinelor, lipidelor, glucidelor, vitaminelor și mineralelor. Consecutiv apar numeroase efecte adverse:

- tulburări hidro-electrolitice și acido-bazice
- hipovitaminoze
- edeme hipoproteice
- anemie carențială
- colelitiază
- pseudoocluzii intestinale
- meteorism abdominal
- diaree
- insuficiență hepatică
- artrită
- hiperoxalurie cu litiază renală
- afectarea parenchimului renal
- neuropatie periferică
- anemie hemolitică, neutropenie, trombocitopenie
- pleurită.

În cazul prezentat s-a realizat o anastomoză jejunoileală modificând tehnicile standard (Payne și Scott). Prima modificare constă în faptul că intestinul funcțional are o lungime mai mare (85-90 cm), locul anastomozei fiind la 50-55 cm de unghiul duodeno-jejunal și la 35-40 cm de valvula

ileocecală. A doua modificare adusă procedurii a fost modul de efectuare a anastomozei; noi am preferat anastomoză latero-laterală cu un fir surjet lent resorbabil, într-un singur plan (vezi fig. 1) și aplicarea unei ligaturi Rossanoff pe brațul proximal al ansei excluse, astfel bolul intestinal trecând în ileonul terminal.

Cu toate acestea, complicațiile precoce postoperatorii au fost foarte severe. Diareea severă și sepsisul parietal elementele care au complicat evoluția și care au determinat instalarea insuficienței renale acute. La 6 luni postoperator, pacienta prezenta anemie feriprivă cu tulburări de deglutiție, corectate prin terapie marțială. Ritmul de scădere în greutate s-a stabilizat și nu au apărut alte complicații.

La 18 luni postoperator nu prezintă tulburări hidroelectrolitice, modificări ale funcției hepatice, nu prezintă colelitiază și nici urolitiază, iar aportul alimentar este normal, fără restricții. Numărul de scaune s-a stabilizat la 1-2 scaune pe zi de aspect și consistență normală, nu prezintă leziuni erozive anale și perianale. Ritmul de scădere în greutate după 18 luni de la intervenție a scăzut mult ajungând la aproximativ 1 kg pe lună, și credem că la aproximativ 24 de luni de la operație scăderea ponderală se oprește. Cu toate că procedeul este învechit și cu multe efecte adverse, considerăm că trebuie cunoscut de chirurghi și nu numai și trebuie aplicat oricând se poate și are indicații. Ținând cont de situația țării noastre, de prețurile colosale ale protezelor ajustabile și de numărul mic al chirurgilor interesați de chirurgia obezității credem că obezitatea morbidă trebuie tratată chirurgical printr-o operație derivativă și de aceea recomandăm și această metodă de tratament (7,8,9,10).

CONCLUZII

Tratamentul chirurgical al obezității morbide este metoda de elecție (1). Cu toate

că este grevată de multiple posibile complicații rămâne metoda cea mai eficientă de tratament, oricare ar fi procedeul utilizat. Pe studiile efectuate cea mai eficientă metodă de tratament se pare că este by-pass-ul biliopancreatic. Cu toate acestea, în țările europene gold standardul tratamentului obezității rămâne gastrobandingul laparoscopic (8,9,10,11), iar în Statele Unite procedeele derivative și în special by-pass-ul gastric laparoscopic dețin supremația. Totuși, by-pass-ul jejunoileal, după cum am arătat mai sus, este extrem de eficient, rela-

tiv facil din punct de vedere tehnic cu o rată a complicațiilor la 18 luni neglijabilă. Chiar dacă acesta este respins în prezent de majoritatea chirurgilor credem că lungimea de intestin funcțional care trebuie să rămână și care asigură eficiență și în același timp siguranță este cuprinsă între 85 și 100 cm. Operațiile standard de by-pass jejunoileal sânt grevate de multiple complicații grave care pot duce la pierderea bolnavilor și de aceea noi credem că acestea trebuie modificate și să fie practicate doar de necesitate (4,5,6).

BIBLIOGRAFIE

1. *** World progress in Surgery-Treatment of Clinically Severe Obesity, a Public Health Problem. *World J Surg* 1998; 22: 905-906.
2. Pavelescu FS. *Supraponderabilitatea și obezitatea – de la prevenție la tratament*. București: Infomedica, 2002.
3. Griffin WO, Bivins DA et al. The decline and fall of jejunoileal bypass. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 157 (4): 301-308.
4. Payne JH, Dewind LT. Surgical treatment of obesity. *Ann J Surg* 1969; 119: 141-147.
5. Payne JH, Dewind LT et al. Metabolic observation in patient with jejuno-colic shunts. *Am J Surg* 1963; 106: 273-279.
6. Scott HW jr, Dean R et al. Considerations in the use of the jejunoileal bypass in the patients with morbidobesity. *Ann Surg* 1973; 177 (6): 323-335.
7. Scheen AJ, Desai C, Lefebvre PJ. Therapy for obesity today and tomorrow. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1994; 8 (3).
8. Belachew M, Legrand M et al. Laparoscopic adjustable gastric banding. *World J Surg* 1998; 22 (9): 955-963.
9. Dargent J. Laparoscopic adjustable gastric banding: Lesson for the first 500 patients in a single institution. *Obes Surg* 1999; 9 (5): 446-452.
10. O'Brian PE, Brown WA et al. Prospective study of a laparoscopically placed, adjustable gastric band in the treatment of morbid obesity. *Br J Surg* 1999; 86 (1): 113-118.
11. Kuzmak LI. A review of seven years experience with Silicone gastric banding. *Obes Surg* 1991; 1: 403-408.

MORFEE ASOCIATĂ CU TOXOPLASMOZĂ

Laura Solovăstru¹, Cornelia Amălinei²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Disciplina de Dermatologie

2 Disciplina de Histologie

MORPHEA ASSOCIATED WITH TOXOPLASMOSIS- CASE REPORT (Abstract): Circumscribed scleroderma or morphea is a rare disease that involves limited areas of skin and usually is not associated with visceral lesions. Its etiology is still debated, but its appearance signifies a particular immunological status. We present a case of a male patient, which developed morphea lesions during the infection with *Toxoplasma gondii*. Clinical manifestation was characteristic for the classic plaque- type of morphea. Diagnosis was confirmed by the histopathologic examen of the cutaneous lesions. The evolution of lesions was correlated with antibodies titre for *Toxoplasma gondii*, and local administration of corticosteroids accelerated the evolution to cutaneous lesions stabilization. **Key words:** MORPHEA, TOXOPLASMOSIS, HYPERPIGMENTED PLAQUES

Scleroderma localizată sau morfeea este o conectivită de etiologie neelucidată, cu mecanism de producere autoimun, caracterizată prin leziuni limitate la tegument. Leziunile sunt produse ca urmare a unei depuneri anormale și crescute de collagen la nivel cutanat, cu formarea de leziuni scleroatrofice. Prezentăm cazul unui pacient cu morfee care a fost diagnosticat anterior cu toxoplasmoză, datorită posibilității rare de asociere a celor două afecțiuni.

Pacientul D.C., în vârstă de 15 ani, s-a prezentat la un consult dermatologic pentru multiple plăci eritemato-edematoase, pigmentare și atrofice, discret pruriginoase, situate pe trunchi și membrele inferioare, apărute în urmă cu aproximativ 6 luni. Leziunile se prezentau cu aspecte de vârste diferite, apariția lor producându-se în etape succesive și evoluția fiind spontană spre vindecare, cu persistența unor leziuni acromice sau hiperpigmentare.

Din anamneză am reținut că pacientul se afla în evidența medicului de familie, de

2 ani, cu diagnosticul de Toxoplasmoză. Ultimul control serologic a arătat un titru scăzut pentru *Toxoplasma gondii*, ceea ce a sugerat o cronicizare a infecției. Evaluările periodice au fost realizate la un interval de 2 luni. Menționăm că debutul leziunilor cutanate a coincis cu o creștere a titrului serologic pentru *Toxoplasma*.

EXAMEN LOCAL

La inspecția tegumentelor, s-au constatat următoarele: pe toracele posterior, predominant în regiunea lobo-sacrată, pe fețele antero-interne ale gambelor și pe fața dorsală a piciorului drept erau prezente plăci multiple, cu diametru cuprins între 2 și 5 cm, bine delimitate, în faze succesive de evoluție. Plăcile noi erau intens eritematoase, cu aspect infiltrativ edematos, nedepresibile, cu periferia bine delimitată de un inel violaceu. Centrul leziunilor era alb-galbui și ușor atrofic. Leziunile vechi prezentau o pigmentație reziduală și un grad variabil de atrofie (fig. 1). Aspectul

clinic al leziunilor cutanate și evoluția lor a sugerat diagnosticul clinic de morfee.

EXAMENE DE LABORATOR

Examenul serologic a evidențiat anticorpii specifici anti *T. gondii*. Anticorpii totali au fost detectați la un titru de 1/20 prin RIF. IgG era de 100 UI/ML, prin reacția de aglutinare, iar Ig M era negativă, prin ELISA, atestând o infecție cronică.

EXAMEN HISTOPATOLOGIC

Examenul histopatologic al leziunilor cutanate a arătat, în leziunile recente, un epiderm intact, fascicule de collagen edemate și omogenizate în derm, edem și infiltrat inflamator perivascular cu endotelită.

În leziunile vechi, examenul histopatologic a pus în evidență un epiderm net subțiat, cu aplatizarea interfeței dermo-epidermice. Fibrele de collagen erau omogenizate, formând o structură densă. Elementele celulare erau rare, vasele dermice cu pereții subțiri și lumenul îngustat iar foliului pilo-sebacei distruși. Țesutul adipos hipodermic era înlocuit cu țesut conjunctiv hialinizat.

În colorația cu orceină, rețeaua fibrelor elastice era săracă, fragmentată și cu tendință de a se dispune paralel cu suprafața pielii.



Fig. 1. Placă hiperpigmentară cu centru atrofic, localizată pe toracele posterior

TRATAMENT

În cazul prezentat, am optat doar pentru un tratament cu emulsie ce conține ca substanță activă 1 mg de 17 butirat de hidrocortizon /gram aplicat în masaj local, de 2 ori pe zi, timp de 25 zile.

EVOLUȚIE

Evoluția a fost favorabilă, leziunile s-au stabilizat, luând aspectul alb-cerat sau hiperpigmentat caracteristic. La nivelul plăcilor reziduale s-a remarcat o secreție sudorală redusă și discrete tulburări de sensibilitate.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Toxoplasmoza poate fi congenitală și dobândită. Infecția cu *Toxoplasma gondii* congenitală (Sdr. Torch) se poate asocia cu manifestări cutanate care includ peteșiile, purpura, icterul, eritroza dermică (1). Manifestările clinice semnificative sunt: calcificările intracerebrale difuze, coriorretinită, microcefalie (1).

Toxoplasmoza dobândită reprezintă o infecție comună, frecvent asimptomatică. Se estimează că circa 50% din pacienții cu afecțiuni dermatologice prezintă forme cronice de toxoplasmoză și în jur de 11% prezintă forme active (2). Între manifestările cutanate se raportează următoarele: dermatoze diverse, prurit cronic, dermatocelulită, sindroame dermatomiozită-like, granuloame pseudotumorale (2), rash maculo-papular, cu febră și limfadenopatie (3), paniculită diseminată nesupurativă multinodulară acută (4), dermatoză febrilă neutrofilică - Sdr. Sweet (5).

Toxoplasmoza poate fi asociată cu boli sistemice (cancere, colagenoze, vasculite din colagenoze) (6) sau cu anumite condiții care necesită terapie imunosupresivă (transplante renale) (6). Asocierea poate rămâne ocultă deoarece manifestările toxoplasmozei pot mima cele ale afecțiunii de bază (toxoplasmoza cerebrală comparativ cu

semnele neurologice din Lupusul eritematos sistemic activ) (7).

Pacientul prezentat a fost diagnosticat cu asocierea toxoplasmoză-morfee, morfeea fiind suprapusă pe fondul toxoplasmozei cronice. O altă asociere posibilă este cea dintre morfee și infecția spirochetică cu *Borrelia burgdorferi* (8).

Formele clinice de morfee sunt multiple, în funcție de aspectul, forma și dimensiunea leziunilor. Cea mai frecventă formă clinică este morfeea în plăci și placarde, localizată pe trunchi și membre, aspect întâlnit și la cazul investigat.

Diagnosticul de certitudine este histologic și serologic - detecția de niveluri ridicate de Ig M specific în ser-testul Sabin-Feldman (4) și imunofluorescența indirectă cu anticorpi Ig M (6), pentru infecția acută și respectiv de Ig G, pentru infecția cronică, așa cum s-a constatat și în cazul prezentat. Tratamentul toxoplasmozei constă în administrarea de Sulfadoxină (0,5 g), cu Pirimetamină (0,025 g), sub formă de Fansidar (1 cp/20 kg greutate) și Rovamicină (50mg/kg corp), tratament care fusese aplicat și în cazul prezentat.

Toxoplasmoza este frecvent raportată în

asociere cu sclerodermia sistemică, lupusul eritematos diseminat, în care se consideră că scăderea imunității caracteristică acestor boli autoimune creează premisele infecției cu *Toxoplasma gondii* (9,10,11,12,13). Deoarece toxoplasmoza a fost prima morbiditate, am considerat că toxoplasmoza cronică a reprezentat un factor favorizant pentru apariția morfeei, în cazul prezentat.

În tratamentul sclerodermiilor circumscrise, s-au obținut ameliorări importante prin asocierea terapiei locale cu cea sistemică. Tratamentul local utilizează terapia cu ultrasunete, masaj sau injecții intralezionale locale cu corticosteroizi. În cazul de față s-a utilizat doar tratamentul local cu 17 butirat de hidrocortizon.

Tratamentul sistemic constă în asocierea de substanțe cu proprietăți antisclerogene cum sunt vitamina E, vitamina B6 sau Penicilamină.

Evoluția leziunilor cutanate este în general benignă, ca și în cazul de față, fără implicații viscerale. Uneori procesul de scleroză poate evolua spre profunzime, interesând țesutul adipos, mușchii sau chiar osul subdiacent, realizând panatrofia sclerodermică.

BIBLIOGRAFIE

1. Epps RE, Pittelkow MR, Su WP. TORCH syndrome. *Semin Dermatol* 1995; 14 (2): 179-186.
2. Topi G, D'Alessandro Gandolfo L, Giacalone B, Griso D, Zardi O, Argiroffo A. Acquired cutaneous toxoplasmosis. *Dermatologica* 1983; 167 (1): 24-32.
3. Mawhorter SD, Effron D, Blinkhorn R, Spagnuolo PJ. Cutaneous manifestations of toxoplasmosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (5): 1084-1088.
4. Leblanc T, Robert MC, Leverger G, Moulouquet-Michau I, Derouin F, Schaison G. Acute disseminated multinodular non-recurrent adiponecrosis. Cutaneous manifestations of recent toxoplasmosis. *Arch Fr Pediatr* 1989; 46 (9): 679-680.
5. Delfino M, Suppa F, De Luca F, Lembo G. Sweet's syndrome and toxoplasmosis: a coincidental association? *Dermatologica* 1985; 171 (2): 102-105.
6. Townsend JJ, Wolinsky JS, Baringer JR, Johnson PC. Acquired toxoplasmosis. A neglected cause of treatable nervous system disease. *Arch Neurol* 1975; 32 (5): 335-343.
7. Deleze M, Mintz G, del Carmen Mejia M. *Toxoplasma gondii* encephalitis in systemic lupus erythematosus. A neglected cause of treatable nervous system infection. *J Rheumatol* 1985; 12 (5): 994-996.

8. Aberer E, Stanek G, Ertl M, Neumann R. Evidence for spirochetal origin of circumscribed scleroderma (morphea). *Acta Derm Venerol* 1987; 67 (3): 225-231.
9. Hamza M, Maalej A, Ayed K, Moalla M, Ben Rachid M, Ben Ayed H. Systemic lupus erythematosus, polymyositis and toxoplasma antibodies. *Sem Hop* 1983; 59 (1): 43-46.
10. D'Ercole C, Boubli L, Franck J, Casta M, Harle JR, Chagnon C, Cravello L, Leclaire M, Blanc B. Recurrent congenital toxoplasmosis in a woman with lupus erythematosus. *Prenat Diagn* 1995; 15 (12): 1171-1175.
11. Wilcox MH, Powell RJ, Pugh SF, Balfour AH. Toxoplasmosis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1990; 49 (4): 254-257.
12. Noel I, Balfour AH, Wilcox MH. Toxoplasma infection and systemic lupus erythematosus: analysis of the serological response by immunoblotting. *J Clin Pathol* 1993; 46 (7): 628-632.
13. Pawlowski T, Mackiewicz SH, Machowska L, Pawlowski Z, van Knapen F, Krup M, Shoenfeld Y. Toxoplasmosis and systemic lupus erythematosus. Comparative serological studies. *Z Rheumatol* 1991; 50(4): 204-206.

NOUTĂȚI

BOALA PARODONTALĂ, PIERDEREA DINȚILOR ȘI INCIDENȚA ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC

Există studii în literatură ce menționează boala parodontală ca potențial factor de risc pentru accidentul vascular cerebral. Studiul de față realizat de un grup de cercetători de Harvard School of Dental Medicine și Harvard School of Public Health a cuprins un lot 41380 bărbați fără boli cardiovasculare și diabet la începutul studiului urmărit timp de 12 ani (1986-1998). Lotul luat în studiu a fost omogen în ceea ce privește statusul socioeconomic și starea de sănătate. Anamneza s-a făcut prin chestionare validate trimise prin poștă. Incidența AVC a fost stabilită prin anamneză, datele înregistrate în fișele de observație și datele imagistice. Au fost documentate 346 accidente vasculare cerebrale ischemice. Bărbații cu mai puțin de 24 de dinți la începutul studiului au avut un risc mai mare de a face AVC comparativ cu cei ce au > 25 de dinți. Nu a fost demonstrat un risc crescut la cei cu pierderi recente ale dinților. Bărbații cu boală parodontală la începutul studiului au avut un risc moderat crescut pentru accidentul vascular cerebral (HR= 1,33; 95%IC=1,03-1,7). Asocierea dintre cei cu boală parodontală la începutul studiului și accidentul vascular cerebral ischemic a fost observată mai mult la fumători, stomatologi, diabetici și la cei care nu folosesc aspirină în mod obișnuit. Riscul de AVC la pacienții cu 0-10 dinți și boală parodontală la începutul studiului comparativ cu pacienții cu > 25 de dinți și fără boală parodontală a fost de 1,43 (95%IC=0,74-2,73). Articolul sugerează că boala parodontală și pierderea dinților pot fi asociate cu risc crescut de AVC. Deoarece AVC și boala parodontală au factori de risc comuni este importantă eliminarea acestora ca explicație pentru asociere. Acesta este primul studiu - afirmă autorii - care studiază impactul momentului pierderii dinților și al apariției bolii parodontale cu producerea AVC. Pierderea dinților la începutul studiului a constituit un factor de risc semnificativ, în timp ce pierderea recentă, nu. Consumul redus de fructe și legume poate contribui la creșterea riscului AVC la bărbații cu un număr mic de dinți la începutul studiului. Studii ulterioare sunt necesare pentru a stabili dacă boala parodontală și/sau pierderea dinților constituie factori de risc independenți pentru AVC. Dacă aceste asocieri vor fi confirmate vor avea un impact important semnificativ pentru prevenirea AVC (Joshupura KJ, Hung HC, Rimm EB, Willet WC, Ascherio A. Periodontal disease, Tooth loss, and Incidence of Ischemic Stroke. *Stroke* 2003; 34: 47-52).

Cătălina Stângu

TUMORĂ MIXTĂ MEZODERMICĂ MALIGNĂ CORELAȚII CITO-HISTOPATOLOGICE

S. Teleman¹, Daniela Scripcaru², Simona Muscă², Cristina Anton³

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Disciplina Morfopatologie

3 Clinica a II-a Obstetrică Ginecologie

Spitalul Clinic de Obstetrică Ginecologie "Cuza Vodă" Iași

2 Laboratorul de Anatomie patologică

MIXED MEZODERMAL MALIGNANT TUMOR, CYTOHISTOPATHOLOGICAL CORRELATIONS (Abstract): To correlate the cytopathological and the histopathological findings in uterine mixed mesodermal malignant tumor (MMMT) we have examined the cervical smear, endometrial curettage and hysterectomy specimen of a patient diagnosed with uterine tumor. The smear was stained by Papanicolaou staining and the tissue processed by routine technique and stained H&E. The original cytological diagnosis was adenosquamous carcinoma. The histopathological diagnosis was MMMT of heterologous type. A review of the smear revealed features which may orientate the diagnosis: multinucleate cells, isolated cells with cyanophilic cytoplasm, hyperchromatic nuclei and prominent nucleoli, elongated cyanophilic cells of sarcomatous origin. We conclude that the cytopathological diagnosis of the MMMT in cervical smears is very difficult. This may be sustained by the evidence of more cell types and cellular features orientating to a sarcomatous origin. The most important differential diagnosis is adenosquamous carcinoma. **Key words:** MIXED, MESODERMAL, ENDOMETRIAL, SMEAR

Sarcoamele uterine reprezintă sub 5% (1) din tumorile uterine, o variantă fiind tumora mixtă mezodermică malignă (TMMM). TMMM sunt adenocarcinoame endometriale în care se produce diferențiere malignă mezenchimală (2). Studiile imunohistochimice și ultrastructurale susțin că ambele componente derivă din aceeași celulă (3,4).

TMMM apar mai frecvent în postmenopauză (6). Uneori există o relație cu iradierea pelvină (5), sau cu stimularea estrogenică, fiind citate asocieri cu tecoame, ovar polichistic, terapie cu estrogeni, tratamente cu Tamoxifen (7). Localizarea este foarte rar extrauterină (8). Uneori pot coexista cu

alte tumori maligne (9), sau cu fenomene autoimune.

Elementele sarcomatoase stau la baza divizării în tumori tip omolog (celule maligne stromale endometriale, leiomiom, fibrosarcom) și tip heterolog (elemente heterologe ca mușchi scheletic, cartilaj, os, țesut adipos). Elementul carcinomatous este de obicei de tip glandular, puțin diferențiat și de grad înalt. Pot exista diferențieri scuamoase sau neuroendocrine.

Sunt tumori foarte agresive (10). Unele studii susțin că identificarea celor două tipuri de TMMM are importanță prognostică, altele însă consideră că diferențele sunt minime dacă ne raportăm la stadiul tumorii (11).

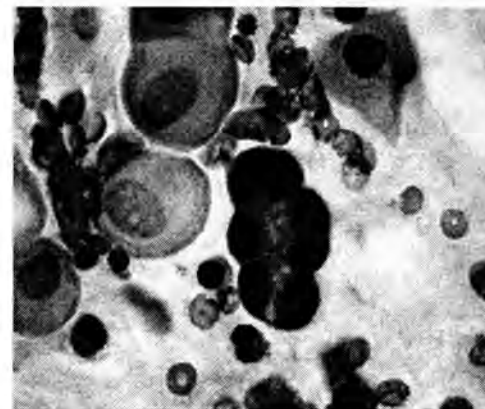


Fig. 1. Grup papilar de celule glandulare maligne (PAPx100)

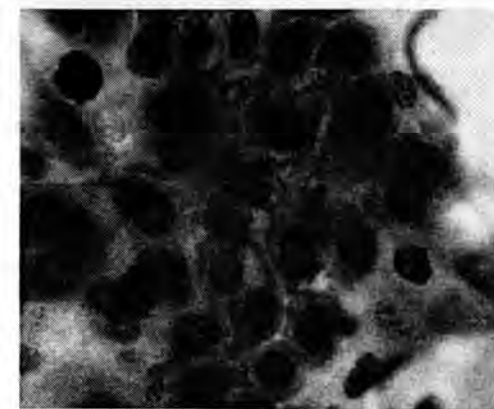


Fig. 2. Celule scuamoase maligne (PAPx100)

Diagnosticul este obișnuit în stadii avansate, deși uneori a fost diagnosticat în stadii precoce, pe piese de histerectomie efectuată pentru alte considerente (12).

PREZENTAREA CAZULUI

Unei paciente în vârstă de 72 ani, internată pentru metroragii în postmenopauză, clinic și echografic i se diagnostichează o tumoră uterină. Se efectuează examen citologic cervico-vaginal, chiuretaj endometrial și se practică histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și limfadenectomie. Frotiul a fost colorat prin tehnica Papanicolaou, iar secțiunile histologice cu HE.

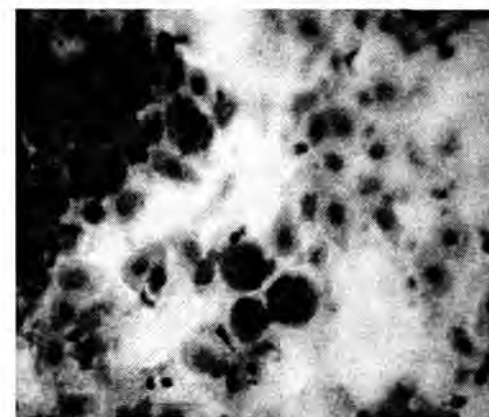


Fig. 3. Celule izolate de sarcom stromal (PAPx100)

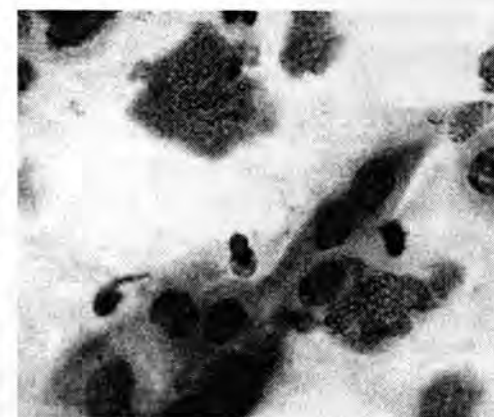


Fig. 4. Celule sarcomatoase alungite (leiomiom / fibrosarcom) (PAPx100)

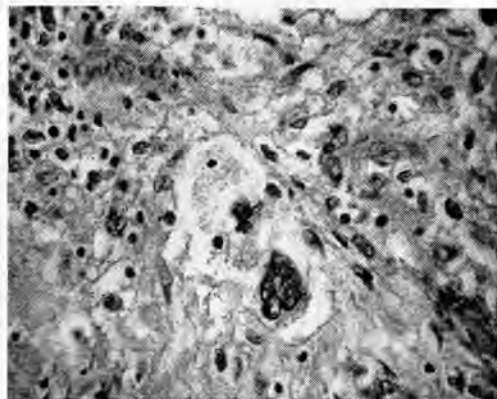


Fig. 5. Celulă multinucleată (rabdmioblast) în arie sarcomatoasă (HEx40)

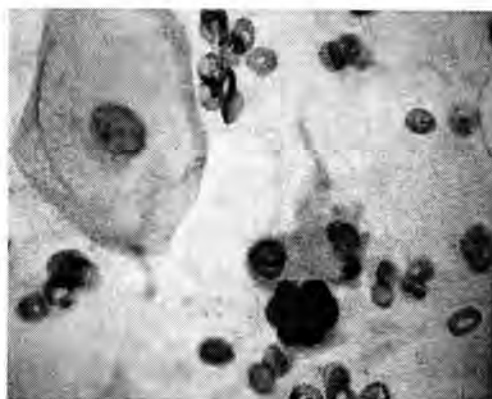


Fig. 6. Celulă malignă multinucleată (PAPx100)

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

În diferite raportări, rata de identificare a carcinomului de endometru pe frotiul cervical nu depășește 50%.

În cazul prezentat de noi, diagnosticul citopatologic inițial a fost de carcinom endometrial adenoscuamos. Revederea minuțioasă a frotiului a evidențiat elemente noi care pot susține diagnosticul de TMMM:

- celule maligne stromale de talie mică izolate, cu citoplasmă redusă, cianofilă, nuclei hiper cromatici (fig. 3);

- celule maligne alungite, cu citoplasmă cianofilă (leiomiiosarcom / fibrosarcom) (fig. 4);

- celule multinucleate, probabil rabdmioblaste (fig. 5, 6).

BIBLIOGRAFIE

1. Crum CP. The Female Genital Tract. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T editors. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. ed. 6, WB Saunders Company 1999, 1061-1065;
2. Hitchcock CL, Norris HJ. Flow cytometric analysis of endometrial stromal sarcoma. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 267-271.
3. George E, Manivel JC, Dehner LP, Wick MR. Malignant mixed mullerian tumors An immunohistochemical study of 47 cases, with histogenetic considerations and clinical correlation. *Hum Pathol* 1991; 22: 215-223.
4. deBrito PA, Silverberg SG, Orenstein JM. Carcinosarcoma (malignant mixed mullerian (mesodermal) tumor) of the female genital tract. Immunohistochemical and ultrastructural analysis of 28 cases. *Hum Pathol* 1993; 24: 132-142.
5. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. ed. 8, Mosby-Year Book Inc 1996: 1393-1448.

6. Ariad S, Rabinovitz A, Yanai-Inbar I, Piura B. Mixed uterine mesodermal sarcoma in the population of southern Israel in the years 1996-1971—clinical and pathological characteristics. *Harefuah* 1998; 134 (2): 93-96.
7. Friedrich M, Villena-Heinsen C, Mink D, Bonkhoff H, Schmidt W. Carcinosarcoma, endometrial intraepithelial carcinoma and endometriosis after tamoxifen therapy in breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82 (1): 85-87.
8. Arai Y, Oka K, Hakozaiki H, Koyamatsu S, Tobita T et al. Pelvic malignant mixed mesodermal tumor of uncertain origin: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83 (2): 227-231.
9. Nguyen CP, Levi AW, Montz FJ, Bristow RE. Coexistent choriocarcinoma and malignant mixed mesodermal tumor of the uterus. *Gynecol Oncol* 2000; 79 (3): 499-503.
10. George E, Lillemoe TJ, Twigg LB, Perrone T. Malignant mixed mullerian tumor versus high grade endometrial carcinoma and aggressive variants of endometrial carcinoma. A comparative analysis of survival. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14: 39-44.
11. Bokhman IaV, Urmancheeva AF, Neustadt EL, Kutusheva GF. (Clinical and morphologic diagnosis of uterine sarcoma). *Vopr Onkol* 1998; 44 (2): 175-180.
12. Yang X, Heller DS, Sama J. Incidental finding of malignant mixed mesodermal tumor at hysterectomy for uterine prolapse. A case report. *J Reprod Med* 2001; 46 (5): 490-492.
13. Schneider ML, Schneider V. *Differential Diagnostic Atlas. Gynecologic Cytology*. Stuttgart New York: Schattauer, 1995.

NOUTĂȚI

METODE DE DETECTARE A *Chlamydia trachomatis* ȘI *Neisseria gonorrhoeae*

Testele anuale pentru detectarea infecției cu *Chlamydia trachomatis* sunt recomandate actual femeilor active sexual cu vârsta cuprinsă între 15 și 25 ani și femeilor peste 25 ani care au un nou partener sexual sau parteneri multipli și nu au utilizat prezervativ în ultimele 3 luni. Screening-ul anual pentru detectarea anomaliilor citologice cervicale prin frotiu Pap a realizat o importantă reducere a morbidității și mortalității prin cancer cervical. Screening-ul pentru detectarea infecției cu *Neisseria gonorrhoeae* a contribuit semnificativ la reducerea ratei infecției gonococice. Introducerea frotiului Pap în mediul lichid utilizând celule cervicale exfoliate reprezintă o ocazie de a realiza aceste 3 teste folosind un singur produs patologic. Autorii au evaluat conservarea ADN-ului de *Chlamydia trachomatis* și *Neisseria gonorrhoeae* în medii ThinPrep lichide (PreservCyt; Cytec Corp; Boxborough, Mass). Au testat fezabilitatea utilizării unui produs patologic în aceste medii pentru detecția anomaliilor citologice, a *Chlamydia trachomatis* și *Neisseria gonorrhoeae*. Au evaluat concordanța între LCR (ligase chain reaction) efectuată pe PreservCyt și LCR directă din secreție cervicală, cultivare, PCR (polymerase chain reaction) efectuată din secreție cervicală, urină, secreție vaginală (statut standard de infecție cu localizări multiple), și amplificare mediată de transcripție (numai pentru *C. trachomatis*) la 225 adolescente active sexual. Concordanța între LCR efectuată pe PreservCyt și LCR directă din tampon cervical în mediu de transport LCx a fost mare. Performanțele testelor au fost similare pentru LCR – urină, LCR – cervical și LCR – ThinPrep, cu sensibilitate între 93% și 99% pentru *C. trachomatis* și de 81% până la 83% pentru *N. gonorrhoeae* și specificitate de 95,5% până la 99% pentru *C. trachomatis* și 99,1% până la 99,6% pentru *N. gonorrhoeae*. Este primul studiu care apreciază concordanța între mediile lichide pentru teste citologice și testele de amplificare a acizilor nucleici pentru detectarea *C. trachomatis* și *N. gonorrhoeae* în produse patologice. Lichidul citologic pare să permită testarea simultană pentru anomaliile celulare și infecții cu transmitere sexuală (Koumans EH, Black CM, Markowitz LE et al. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1507-1511).

Irina Popovici

CARCINOM ENDOMETRIAL IN SITU ASPECTE MORFOLOGICE ȘI IMUNOHISTOCHIMICE

P. Plămădeală¹, S. Teleman², Maria Sultana Mihailovici²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină Stomatologică

1 Disciplina de Morfopatologie

Facultatea de Medicină

2 Disciplina de Morfopatologie

ENDOMETRIAL CARCINOMA IN SITU, MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL ASPECTS (Abstract): A possible precursor for invasive endometrial carcinoma is an *in situ* stage, but this notion is very much debated. We present a case of endometrial carcinoma diagnosed in a patient with post-menopausal bleeding. The morphological examination of the hysterectomy specimen, processed by routine technique, put in evidence focal atypias of the glandular epithelium in a group of few endometrial glands, on a background of atrophy without a desmoplastic stromal reaction. The immunohistochemical investigation of the steroid receptors and p53 protein, using monoclonal antibodies in the ABC technique, revealed the p53 positivity and the absence of the receptors in the focal malignant areas. The surface epithelium had the same immunohistochemical aspect. These aspects were decisive in precising that the malignant change was primarily in the surface epithelium with secondary extension in some glands, the final diagnosis being *in situ* serous papillary carcinoma. **Key words:** SEROUS PAPILLARY CARCINOMA, STEROID RECEPTORS, p53 PROTEIN

Carcinoamele endometriale, în majoritatea lor, se dezvoltă în contextul unui nivel estrogenic înalt, fiind deseori asociate, sau precedate de leziuni hiperplazice (carcinoame endometrioide). Există însă și un grup de carcinoame, numite non-endometrioide, care se dezvoltă independent de mediul estrogenic, nu se asociază cu hiperplazii endometriale, afectează paciente de vârstă mai avansată și au o evoluție foarte agresivă (1,2,3). Dintre acestea, carcinomul seros papilar, foarte asemănător cu tumora cu același nume de la nivel ovarian, are tendința de a invada precoce vasele limfatice și sanguine, având un prognostic foarte rezervat. Se deosebește de adenocarcinomul endometrioid prin atipiile celulare marcate, indexul mitotic înalt, aneuploidie, amplificarea proto-oncogenei c-myc, pozitivă-

rea proteinei p53 și absența receptorilor hormonilor steroizi (4,5). Diagnosticarea sa într-un stadiu foarte precoce, interesând doar epiteliul de suprafață, sau câteva glande endometriale reprezintă un factor de susținere a conceptului, mult controversat și în continuare, de „carcinom *in situ*” care evoluează ulterior spre invazie, fără o fază intermediară de hiperplazie atipică (6,7).

MATERIAL ȘI METODĂ

Unei paciente în vârstă de 80 de ani i se practică histerectomie totală pentru hemoragii repetate în post-menopauză. Piesa de histerectomie este prelucrată prin tehnici uzuale, secțiunile la parafină fiind colorate H&E. Pentru determinarea imunohistochimică a receptorilor estrogenici (RE) și

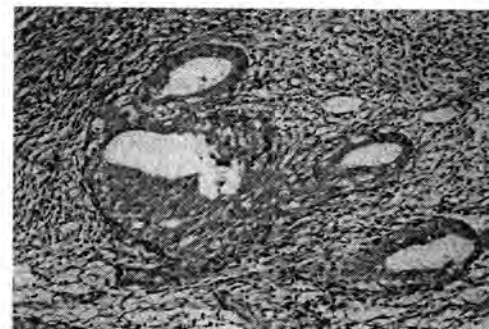


Fig. 1. Carcinom seros papilar intraepitelial: grup de patru glande parțial malignizate (HE x 50)



Fig. 2. PR pozitiv în segmentele de glandă neafectate și negativ în segmentele glandulare maligne și epiteliul de suprafață (stânga sus) (IHC x 50)

progesteronici (RP), ca și a proteinei p53 se utilizează tehnica ABC (complex avidin biotin peroxidază), secțiunile fiind colorate cu diaminobenzidin (DAB). Pentru determinarea receptorilor s-au utilizat anticorpi monoclonali clonele ER1D5 (pentru RE) și 10A9 (pentru RP), iar pentru p53, anticorpi monoclonali clona DO1 și policlonali (CM1).

REZULTATE

Examenul histopatologic de rutină a evidențiat malignizare cu caracter focal în câteva glande endometriale pe un fond de atrofie endometrială (fig. 1). Reacția desmoplastică stromală, factor important de diferențiere a unei hiperplazii atipice de un carcinom invaziv, era absentă.

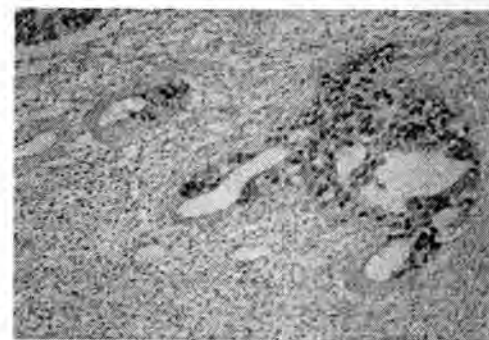


Fig. 3. Pozitivare p 53 în segmentele glandulare maligne și epiteliul de suprafață (IHC x 50)

Detectarea imunohistochimică a receptorilor hormonilor steroizi și a proteinei p53 s-a caracterizat prin prezența semnalului pozitiv cu localizare nucleară, manifestat prin colorația brună a nucleilor. În cazul prezentat de noi, în segmentele de glande cu atipii, ambii receptori au fost negativi, în timp ce în epiteliul neafectat, chiar din aceeași glandă, semnalul a fost pozitiv (fig. 2). Relativ la proteina p53, aspectele au fost inverse, semnalul fiind intens pozitiv în ariile atipice și negativ în cele neafectate (fig. 3). Aspecte imunohistochimice similare au caracterizat și epiteliul de suprafață, ceea ce a atras atenția asupra malignizării acestuia, de asemenea cu caracter focal, fapt care nu a fost sesizat la examenul histopatologic de rutină.

DISCUȚII

Pozitivarea receptorilor pentru hormonii estrogeni și progesteron în carcinoamele endometriale reprezintă un factor de prognostic favorabil, care se corelează invers cu gradul histologic și stadiul clinic al tumorii. Proteina p53 este absentă în hiperplaziile endometriale, pozitivarea sa devenind mai frecventă și mai intensă în carcinoamele mai puțin diferențiate, în stadii avansate. Ea se corelează invers cu receptorii steroizi, reprezentând un factor

de prognostic nefavorabil. Pozitivarea p53, marker al mutațiilor genei p53 implicată în reglarea ciclului celular și a apoptozei („gardian al genomului celular”), reprezintă deci un eveniment tardiv în carcinomalele endometriale de tip endometrioid. Dimpotrivă, carcinomalele non-endometrioid se caracterizează prin receptori negativi și pozitivare precoce a proteinei p53, ceea ce susține o carcinogeneză și un potențial biologic diferite.

În cazul prezentat de noi, care numai prin examenul microscopic al secțiunilor histologice colorate H&E nu a putut fi încadrat într-un anumit tip histologic, reacțiile imunohistochimice au avut un rol decisiv. Ele au marcat o pozitivare a proteinei p53 într-un stadiu foarte precoce, asociată cu absența receptorilor RE și PR și în plus au

pus în evidență că malignizarea interesa și epiteliul de suprafață. Astfel, a devenit evident că evenimentul inițial a fost transformarea malignă a epiteliului de suprafață, cu extindere ulterioară în câteva glande endometriale subjacente. O astfel de invazie cu aspect pagetoid a fost descrisă și de alți autori (5).

CONCLUZII

Aspectele morfologice și imunohistochimice au permis precizarea diagnosticului de carcinom endometrial non-endometrioid de tip seros papilar *in situ* sau intra-epitelial (CIE). Recunoașterea într-un stadiu foarte precoce și caracterizarea imunohistochimică a acestui tip histologic care este deosebit de agresiv, sunt importante în orientarea terapiei și a prognosticului.

BIBLIOGRAFIE

1. Crum CP. The Female Genital Tract. in: Cotran RS, Kumar V, Collins T. editors. *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 6th edition, W.B. Saunders Company 1999, 1061-1062;
2. Rose PG. Endometrial Carcinoma, *N Engl J Med* 1997; 335: 640-647.
3. Gitsch G, Friedlander ML, Wain GV, Hacker NF. Uterine papillary serous carcinoma. A clinical study. *Cancer* 1995; 75: 2239-2243.
4. Demopoulos RI, Mesia AF, Mittal K, Vamvakas E. Immunohistochemical comparison of uterine papillary serous and papillary endometrioid carcinoma: clues to pathogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18 (3): 233-237.
5. Sherman ME, Bur ME, Kurman RJ. P53 in Endometrial Cancer and Its Putative Precursors: Evidence for Diverse Pathways of Tumorigenesis. *Hum Pathol* 1995; 26: 1268-1274.
6. Carcangiu ML, Chambers JT. Early pathologic stage clear cell carcinoma and uterine papillary serous carcinoma of the endometrium. Comparison of clinico pathologic features and survival. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14: 30-38.
7. Spiegel GW. Endometrial Carcinoma in Situ in Postmenopausal Women. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (4): 417-432.

VIDEOSTROBOSCOPIA, METODĂ DE EXPLORARE ÎN AFECȚIUNILE LARINGIENE

M.D. Cobzeanu¹, Al.D. Ciocină², V.L. Drug³

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

Facultatea de Medicină

1 Clinica ORL I

Facultatea de Bioinginerie Medicală

2 Disciplina de Fiziologie

3 Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași

VIDEOSTROBOSCOPY, A METHOD FOR EXPLORATION THE LARYNX PATHOLOGY (Abstract): The authors present the importance of stroboscopy in the larynx examination. They insist to prove the functional modifies of the voice specially at the singers also all patients who use the voice more frequently. This method permits to make a differential diagnosis between the inflammatory and tumoral diseases of the larynx. **Key words:** VIDEOSTROBOSCOPY, LARYNX

Dificultățile de diagnostic pentru cauzele disfoniei, adesea determinate de diferite afecțiuni organice inflamatorii, traumatice, tumorale sau funcționale a determinat folosirea, pe lângă a fibroscopului sau a opticilor măritoare rigide, a 2 tehnici care să vizualizeze și să analizeze mișcările corzilor vocale sub forma cinematografiei și a videostroboscopiei.

Modificările vibratorii ale corzilor vocale sunt adesea cauza disfoniei (1).

Corzile vocale au o vibrație de 100-250 cicli/sec. la adult, dificil de observat cu ochiul liber, motiv pentru care a fost necesară utilizarea unei tehnici speciale pentru surprinderea mișcării.

Folosirea stroboscopului în studiul mișcărilor corzilor vocale se bazează pe utilizarea unei surse de lumină întreruptă, pulsatorie îndreptată către laringe. Tehnica se bazează pe efectul optic al legii TALBOT, ce arată că o imagine este persistentă 0,2 sec. la nivelul retinei, fenomen numit persistența imaginii.

Ideea folosirii stroboscopului a apărut în secolul XIX, când Plateau la Bruxelles și Stampfer la Viena au descoperit principiul stroboscopiei.

În 1878 Oertel a introdus folosirea stroboscopiei în laringologie.

Stroboscopul modern funcționează pe principiul că obiectul în vibrație este folosit în reglarea sursei de flashuri luminoase.

Examinarea laringelui este necesară pentru cercetarea fiziologiei vocii și al diagnosticului afecțiunilor laringiene atât organice, cât și funcționale.

Evaluarea modificărilor funcționale ale vocii trebuie să se bazeze atât pe aprecierile auditive, cât și pe observarea vibrațiilor corzilor vocale.

În 1976 Barth folosește optica măritoare rigidă conectată la stroboscop iar Yoshida creează videostroboscopia cu înregistrarea directă a imaginii cu o cameră video conectată la un sistem optic.

Hirose realizează apoi sistemul de înregistrare video computerizat.



Fig. 1. Modul de examinare videostroboscopică

Echipamentul stroboscopic se compune dintr-un detector de vibrații ale corzilor vocale, o sursă de lumină și o unitate de control electronic.

Detectorul se plasează pe gâtul pacientului, lângă laringe și controlează sursa de lumină stroboscopică (fig. 1, 2).

Vibrațiile detectorului sunt filtrate și amplificate de unitatea de control electronic ce trimite frecvența fundamentală a vocii către lampa cu xenon ce determină pulsații (spoturi) intermitente de lumină albă. Aceste spoturi sunt sincrone cu semnalul vocal.

Fasciculul luminos se poate direcționa diferit spre laringe cu ajutorul fibroscopului sau a opticilor rigide.

Înregistrarea video reprezintă partea integrantă a stroboscopiei.

Stroboscopia se asociază cu alte examinări simultane cum ar fi: electromiografia

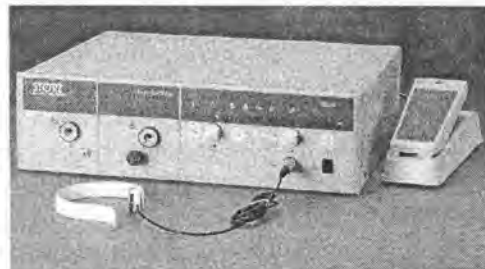


Fig. 2. Aparat pentru înregistrarea electroglotografiei

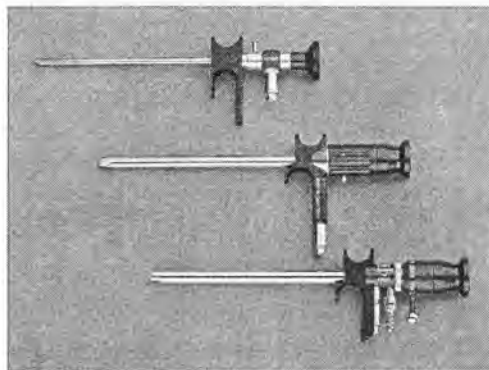


Fig. 3. Diferite tipuri de endoscoape cu optici măritoare

sau electroglotografia.

Se folosește în general pentru examinare optică de 70° sau 90° (fig. 3, 4).

Inițial se folosește examinarea cu o sursă continuă ca într-o videolarinoscopie simplă.

A 2-a fază presupune examinarea videostroboscopică în mișcarea lentă, iar a 3-a fază presupune examinarea staționară.

Examinarea în mișcarea lentă oferă o imagine generală a vibrației laringelui.

Studiul variațiilor vibrației ca funcție de vârfului tonal este important la cântăreți și la cei a căror voce este suprasolicitată (profesori, preoți, telefoniști etc.).

De asemenea, în fonație cu frecvența cea mai mare, prin punerea corzilor în tensiune se pot evidenția leziunile laringiene (2,3,4).

Se observă simetria sau nu vibrațională a corzilor vocale.

Există diferențe privind proprietățile me-



Fig. 4. Aspect înregistrare videostroboscopică și electroglotografie

canice ale corzilor vocale legate de elasticitate, vâscozitate, volum, tensiune ce pot determina mișcări asimetrice.

Se examinează periodicitățile sau regularitatea ciclurilor succesive ale corzilor vocale. În vibrația periodică, proprietățile mecanice ale corzii vocale ca și presiunea subglotică trebuie să fie în echilibru.

Acest echilibru se modifică prin diferențe în ce privește proprietățile mecanice între cele 2 corzi vocale determinate de o modificare a omogenității corzilor ca și datorită incapacității menținerii unui tonus constant al mușchilor laringieni.

Stroboscopul se folosește astfel în calcularea timpului variatelor faze ale ciclului vibrator. Vocea umană reprezintă o combinație complexă de oscilații acustice a căror amplitudine este legată de caracteristicile glotei. Caracteristica unui sunet este aceea că reprezintă o superpoziție de oscilații sinusoidale.

Acustic, tonurile parțiale ale sunetului sunt alcătuite dintr-un spectru armonic. Analiza unui sunet trebuie să arate proporția dintre tonurile parțiale armonice și dizarmonice. În analiza acustică vocalele sunt sunete și consoanele zgomote (5).

Afectarea tonului vocii determină disfonia. Dacă tabloul stroboscopic arată deviații de la modul normal de oscilație a corzii vocale ca frecvență, amplitudine sau fazele oscilației, zgomotul rezultat se aude mai rugos, mai aspru. Când închiderea glo-

tei este incompletă, zgomotul auzit datorită accentuării fazei finale este șuierător.

Tonul vocal normal nu conține zgomote patologice.

Vibrațiile corzilor vocale și sunetul sunt strâns unite. Înălțimea sunetelor depinde de frecvența cu care vibrează coarda vocală.

Intensitatea sunetului este produsă de creșterea presiunii subglotice ce se traduce prin amplitudinea vibrației corzilor vocale.

Mișcarea corzilor vocale prezintă o componentă verticală, începând cu poziția de închidere a corzilor vocale, deci a glotei; se produce o secvență de mișcări în formă eliptică.

Este importantă examinarea corzilor vocale comparativ (6).

Oscilația normală a corzilor vocale cuprinde o fază de deschidere ce începe odată ce marginile corzilor vocale se ridică separându-se lateral și se termină când deschiderea este maximă, observându-se regiunea subglotei. Urmează o fază de închidere care se finalizează când marginile corzilor vocale sunt alăturate. Relația dintre cele 2 faze se bazează pe înălțimea sunetului și pe intensitatea sa.

În vocea puternică, faza închiderii este mai lungă decât faza de deschidere. Înălțimea sunetului influențează faza închiderii. Cu cât sunetul este mai înalt, cu atât faza închiderii este mai scurtă.

Volumul și frecvența sunetului sunt înregistrate. Examinarea include întotdeauna volume vocale tip piano, mezzoforte și forte.

Caracteristicile disfoniilor hipokinetice sunt închiderea glotică prea strânsă. Amplitudinea vibrației este scăzută ca și ondulația. Disfonia hipokinetică are închiderea incompletă a glotei cu o amplitudine scăzută vocală.

În nodulii vocali și polipi, mișcările vibratorii sunt asimetrice, cu ondulații ale mucoasei crescute în jurul polipului.

În cazul chisturilor laringiene, închiderea glotică este asimetrică, cu amplitu-

dine scăzută și undulație inexistentă în jurul chistului.

În laringita acută se observă o scurtare a amplitudinii de o parte sau de ambele părți, ca și în cea cronică unde adesea undulația mucoasei poate lipsi. În papilomul corzii vocale, închiderea glotei este incompletă, cu asimetrie și aperiodicitate.

În leziunile cariochinetice este o absență totală a vibrației la nivel lezional, cu absența unei mucoasei și consecutiv o pauză stroboscopică.

Pauza fonatorie parțială sau completă

constituie semnal de alarmă ce necesită investigații suplimentare și o excizie biopsică.

În tuberculoza laringiană, pauza fonatorie se poate identifica pe curba de oscilație stroboscopică.

CONCLUZII

Putem afirma că stroboscopia reprezintă cea mai importantă metodă 'n evaluarea modificărilor funcționale vocale, permițând diferențierea leziunilor patologice inflamatorii și tumorale benigne de cele maligne laringiene.

BIBLIOGRAFIE

1. Biesalski P, Frank KF. *Phoniatrie*. Stuttgart : Pădaudiologie Thieme, 1982.
2. Hirano M, Bless DM. *Videostroboscopia examination of the larynx*. San Diego : Singular Publishing Group, 1993.
3. Karnell MP. Synchronized videostroboscopy electroglottography. *J Voice* 1989 ; 3 : 68-75.
4. Kitzing P. Stroboscopy, a pertinent laryngological examination. *Otolaryngol* 1985 ; 14 : 151-175.
5. Wendler J. Stroboscopy. *J Voice* 1992 ; 6 : 149-154.
6. Yanagisawa E, Yanagisawa K. Stroboscopic videolaryngoscopy : A comparison of fibroscopic and telescopic documentation. *Ann Otol, Rhinol Laryngol* 1993 ; 102 : 255-265.

NOUTĂȚI

REPTILELE DE CASĂ - PURTATOARE DE MULTIPLE TULPINI DE *SALMONELLA*

Un caz de salmoneloză cauzată de *Salmonella* serotip Tel-el-Kebir înregistrat în Anglia la un copil de 3 luni a fost asociat cu prezența unui cameleon și avertizează asupra pericolului reprezentat de micile reptile în rol de animale de casă. Din scaunele diareice ale copilului a fost izolată *Salmonella enterica* subs (I) *enterica* serotip Tel-el-Kebir, tulpină rar întâlnită la oameni (doar 3 din 17532 cazuri de salmoneloză raportate de Communicable Disease Surveillance Centre). Tehnica microbiologică de izolare și identificare a tulpinii microbiene a adus ca noutate subcultivarea bulionului, inițial însămânțat cu proba de testat, atât în bulion selenit cu cisteină, cât și în bulion Rappaport-Vassiliadis cu soia și peptonă (bulion RVS). Tulpina, izolată apoi pe medii selective agar verde brilliant și agar dezoxicolat-xiloză-lizina, a fost pusă în evidență și în excretele unui cameleon lăsat liber prin casă. În plus, bunica acestui copil avea în propria casă alți opt cameleoni. Bulionul RVS a fost mai eficient în detectarea tulpinilor de *Salmonella*. Testele microbiologice au identificat același serotip atât în probele de scaun ale copilului cât și în excretele cameleonilor, identitatea de tulpină confirmând cameleonul ca sursă de infecție (Willis C, Wilson T, Greenwood M, Ward L, *J Clin Microbiol* 2002, 40 : 12 : 4802-4803).

Cristina Tuchilus

DETERMINAREA POLARIMETRICĂ A VANADIULUI PENTAVALENT UTILIZÂND CLORHIDRATUL DE CHININĂ DREPT REACTIV

Florica Dima, Maria Vasilescu, Marilena Onofrei
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Chimie fizică și coloidală

THE POLARIMETRIC DETERMINATION OF V^V BY USING THE CHLORHYDRATE OF QUININE AS REAGENT (Abstract): The researches of the authors on the quinine chlorhydrate QH^+Cl^- and sodium metavanadate (V^V) reaction have led to the elaboration of two methods - a conductometric one and a gravimetric one - of dosing the QH^+Cl^- and, in general, of any quinine soluble salt with $NaVO_3$. The methods, that have applications in the domain of drugs and is based on the formation of a white precipitate, in which the molar ratio $QH^+ : V^V = 1 : 1$. Since some authors have used quinine as a reagent in order to determine polarimetrically some ions (Ag^+ and Cu^{2+}), by taking into consideration the optic activity of quinine, we have aimed at using the formation reaction of $QHVO_3$ for quantitatively determine the V^V with quinine chlorhydrate, by measuring the rotation angle of polarized light α both for the excess of $QHCl$ reagent and for the solution obtained by dissolving the $QHVO_3$ precipitate formed within the reaction. For this purpose there has been necessary the construction of two standard scales $\alpha = f(c)$ and there has been suggested a working methodology for the dosing of V^V with quinine chlorhydrate or any other of its soluble salts, by using any laboratory polarimeter. The results are satisfactory and depend on the sensitivity of the apparatus. **Key words:** POLARIMETRIC DETERMINATION, PENTAVALENT VANADIUM, CHLORHYDRATE OF QUININE

Polarimetria este o metodă optică care a adus o contribuție importantă în dezvoltarea chimiei organice, unde rotația specifică este utilizată pentru caracterizarea compușilor optic activi, separarea racemicilor, determinări de concentrație în domeniul concentrațiilor mici, lămurirea mecanismelor unor reacții, în probleme de structură și cinetică chimică etc. (1). De asemenea, metoda este utilizată în analiza și controlul medicamentelor (2,3,4).

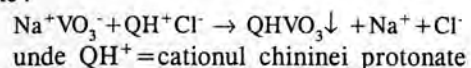
Cercetările autorilor asupra reacției care are loc între o sare solubilă de chinină (de exemplu, clorhidrat QH^+Cl^-) și metavanadatul de sodiu (V^V) au fost întreprinse în scopul elaborării unor metode de determinare cantitativă a chininei - ce conține un atom de azot protonat - utilizând ca reactiv

metavanadatul de sodiu. S-a studiat reacția conductometric și turbidimetric, pentru că din reacție rezultă, în exces de metavanadat, la pH ~ 7, un produs greu solubil, de culoare albă. Produsul a fost caracterizat prin spectrofotometrie IR și s-a elaborat o metodă conductometrică și una gravimetrică de determinare cantitativă a chininei (5).

Clorhidratul de chinină este o substanță optic activă și conform FR X (2) este levogiră și are o putere rotatorie specifică $(\alpha)_D^{20} = -245^\circ$ până la -258° (2% m/v în HCl 0,1 mol/l). Atât chinina, cât și alți compuși optic activi, cum ar fi azometinele (6), au fost utilizați pentru determinarea polarimetrică a unor cationi din diverse medii. Noi ne-am propus studierea determinării polarimetrice a V^V , după precipita-

rea cu un exces de QH^+Cl^- și efectuarea a două măsurători ale unghiului de rotație a luminii polarizate (α) și anume, pentru excesul de soluție de clorhidrat de chinină și, respectiv, pentru chinină prinsă în precipitat (după dizolvare în HCl).

În prealabil, ne-am convins (spectroscopie IR) că se formează același produs și în condițiile tratării metavanadatului - V^{V} - cu chinină clorhidrat în exces, deci că reacția este:



la azotul chinuclidinic, conținut în monoclorhidratul de chinină ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) a cărui structură chimică este prezentată în fig. 1.

Spectrele IR ale participanților la reacție sunt prezentate în fig. 2. Spectrele IR ale produsului de reacție (fig. 2 - curba 2) și ale reactanților (clorhidrat de chinină: fig. 2- curba 1 și metavanadat de sodiu: fig. 2- curba 3) confirmă faptul că și în exces de chinină are loc o reacție de schimb anionică și în cazul reacțiilor dintre V^{V} și alte săruri organice solubile ce conțin unul sau mai mulți atomi de azot protonat (7,8,9).

Astfel, în spectrul 2 a precipitatului rezultat nu mai apare banda caracteristică grupării clorhidrice de la 2500 cm^{-1} , prezentă în spectrul clorhidratului de chinină, în schimb apare o bandă de absorbție la 950 cm^{-1} , caracteristică ionului metavanadic. De asemenea în curba 2 se păstrează benzile caracteristice chininei din clorhidratul de chinină.

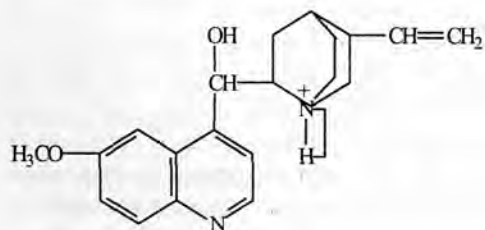


Fig. 1. Structura chimică a cationului QH^+

MATERIAL ȘI METODĂ

REACTIVI:

1. Soluții etalon QHCl 0,1- 0,5 g în 50 ml apă.
2. Soluții etalon QHCl 0,025-0,25 g în 50 ml HCl 1 M.
3. Soluții etalon NaVO_3 în apă ce conțin 0,005-0,015 g V^{V} /ml.
4. Soluție apoasă QHCl 2%.
5. Soluție HCl 1 M.

PROCEDU EXPERIMENTAL

Principiu

Pentru determinarea polarimetrică a vanadiului pentavalent utilizând chinina drept reactiv, se procedează astfel: se precipită V^{V} la $\text{pH}=7$ cu un exces de chinină. După un timp necesar precipitării cantitative a V^{V} (circa o oră), se separă precipitatul format și apoi se măsoară unghiul de rotație al filtratului, respectiv al soluției obținute prin dizolvarea precipitatului în HCl 1M, apreciindu-se chinina clorhidrat existentă în cele două medii. Din ambele determinări se va evalua vanadiul pentavalent ținând cont de raportul de combinare dintre NaVO_3 și QHCl .

Trasarea curbelor etalon

Întrucât se determină unghiul de rotație al QHCl în soluție apoasă și clorhidrică, pentru a se realiza determinările de mai sus

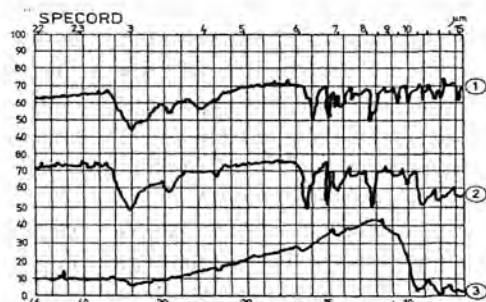


Fig. 2. Spectrele IR ale participanților la reacție: 1- clorhidrat de chinină, substanță pură; 2- produsul de reacție (metavanadat de chinină); 3- metavanadat de sodiu, substanță pură

Determinarea polarimetrică a vanadiului pentavalent

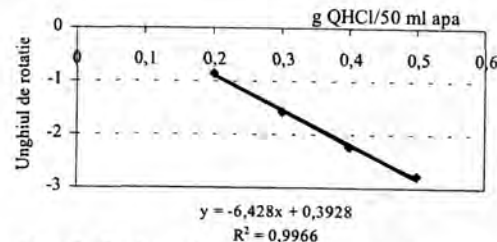


Fig. 3. Curba etalon pentru dozarea excesului de QHCl (soluție apoasă)

se realizează două curbe etalon pentru clorhidrat de chinină în apă (fig. 3) și pentru clorhidrat de chinină în HCl 1M (fig. 4). Curba din fig. 3 se trasează pentru soluții etalon conținând 0,1-0,5 g clorhidrat de chinină în 50 ml apă, cărora li se măsoară unghiul de rotație al planului luminii polarizate la un polarimetru Karl Zeiss (media a 6 determinări). Curba din fig. 4 se obține din soluțiile etalon ce conțin 0,025-0,25 g clorhidrat de chinină în 50 ml HCl 1M, cărora li se măsoară unghiul de rotație al planului luminii polarizate (media a 6 determinări).

Determinarea polarimetrică a V^{V}

Pentru determinarea polarimetrică a V^{V} utilizând chinina drept reactiv s-a elaborat următorul mod de lucru: se ia câte 1 ml soluție conținând 0,005-0,015 g V^{V} , se adaugă un exces de clorhidrat de chinină (20 ml soluție 2% în apă), se ajustează pH -ul la valoarea 7 cu NaHCO_3 și se completează cu apă la 25 ml. Se lasă o oră să reacționeze la temperatura camerei. Se filtrează la vid, adunând filtratul și apele de spălare, într-un balon cotat de 50 ml. În continuare, evaluarea cantității de V^{V} se realizează în două moduri, utilizând curbele etalon din fig. 3 și fig. 4.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

I. Determinarea V^{V} prin măsurarea QHCl în exces

În acest caz se determină unghiul de rotație a filtratului, la un polarimetru Karl Zeiss. Valorile obținute se duc în curba eta-

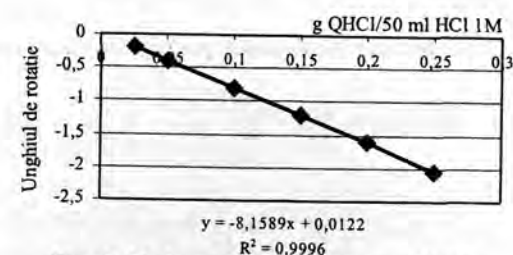


Fig. 4. Curba etalon pentru dozarea QHCl prinsă în precipitatul de QHVO_3

lon de clorhidrat de chinină în apă (fig.3), evaluându-se cantitatea de chinină clorhidrat, rămasă în exces (x), după ce s-a precipitat V^{V} . Știind că în probă s-au luat 0,4 g chinină, diferența ($0,4-x$) g va reprezenta cantitatea de chinină prinsă în precipitat de către V^{V} . Deoarece în reacție la un mol de clorhidrat de chinină corespunde un mol de metavanadat de sodiu, respectiv V^{V} se calculează cantitatea "y" de V^{V} din probă:

$$y = \frac{50,94 (0,4 - x)}{396,93} \text{ g } \text{V}^{\text{V}}$$

Datele medii obținute pe 6 probe sunt trecute în tabelul I.

Datele din tabelul I arată că există o concordanță bună între cantitățile luate în lucru și cantitățile de chinină găsite experimental prin metoda propusă.

II. Determinarea V^{V} prin dizolvarea precipitatului de QHVO_3

În acest scop precipitatul se aduce cantitativ cu HCl 1M într-un balon cotat de 50 ml și se completează la semn tot cu HCl 1M. Se măsoară la polarimetru unghiul de rotație (α) al planului luminii polarizate. Valorile obținute se aduc în scara etalon de clorhidrat de chinină în HCl 1M (fig. 4) de unde se află cantitățile "x" g de chinină prinsă în precipitat. Știind că din reacție la un mol de chinină corespunde un mol de metavanadat de sodiu, se calculează cantitatea "y" de V^{V} din probă:

$$y = \frac{50,94 \cdot x}{396,93} \text{ g } \text{V}^{\text{V}}$$

TABELUL I

Rezultatele obținute pentru determinarea polarimetrică a V^V din excesul de QHCl

Nr. det.	$g \times 10^{-3} V^V$ luat în lucru	α	"x" g QHCl în exces	(0,4-x) g QHCl prins în precipitat	$y = \frac{50,94(0,4-x)}{396,93} g V^V$ găsit
1.	5	-1,9	0,365	0,035	4,5
2.	10	-1,65	0,322	0,078	10
3.	15	-1,40	0,280	0,120	15,4

TABELUL II

Rezultatele obținute pentru determinarea polarimetrică a V^V prin dizolvarea QHVO₃

Nr. det.	$g \times 10^{-3} V^V$ luat în lucru	α	"x" g QHCl prins în precipitat	$y = \frac{50,94 \cdot x}{396,93} g V^V$ găsit
1.	5	-0,35	0,0400	5,1
2.	10	-0,60	0,077	9,8
3.	15	-0,95	0,120	15,4

Datele medii obținute sunt trecute în tabelul II. Se observă că și în acest caz există o deplină concordanță între cantitățile luate în lucru și cele determinate.

CONCLUZII

Comparând cele două posibilități de determinare a V^V utilizând clorhidratul de chinină drept reactiv, observăm că exac-

titatea lor este de același ordin de mărime, fiind legată de sensibilitatea aparatului cu care se lucrează. Însă, deoarece varianta în care se lucrează prin măsurarea excesului de chinină din filtrat este mai simplă și nu necesită o operație în plus (dizolvarea precipitatului) considerăm că ar fi mai justificată utilizarea acestei variante pentru determinarea V^V .

BIBLIOGRAFIE

1. Pogany I, Banciu M. *Metode fizice în chimia organică*. București: Ed. Științifică, 1972.
2. *** *Farmacopeea Română*, ediția a X-a (FR X). București: Ed. Medicală, 1993.
3. Dorneanu V, Stan M, Musteață MF. *Chimie analitică*. Iași: Ed. Gr.T. Popa, 2003.
4. Bojiță M, Roman L, Săndulescu R, Oprean R. *Metode instrumentale în analiza și controlul medicamentelor*. Deva: Ed. Intelcredo, 2003.
5. Dima FI, Dorneanu V, Vasilescu M, Stan M. Studiul reacției ionilor de vanadiu pentavalent cu chinina și aplicațiile ei analitice. *Volumul Centenar Sesiunea Științifică I.M.F. Iași*; 1979; 311-314.
6. Liteanu C, Cosma M, Breazu D, Rusu J. Determinarea polarimetrică a unor cationi prin utilizarea azometinelor optice active. *Al VII-lea Congres Național de Farmacie*, București; 1979; 318-319.
7. Dima FI, Dorneanu V, Miftode M, Vasilescu M. Studii asupra reacției vanadiului pentavalent cu streptomycină în mediu apos și aplicațiile ei în determinarea cantitativă a streptomycină. *Al VII-lea Congres Național de Farmacie*. București; 1979; 369-370.
8. Dima FI, Vasilescu M, Onofrei M. Utilisation de la conductometrie en l'étude des réactions V^V avec des sels qui contiennent des atomes d'azote protoné. *XV-th Balcan Medical Days*. Iași; 1999; 7-8.
9. Dima FI, Dorneanu V, Vasilescu M, Caraman C. Studiul obținerii unor vanadați de eritromicină. Aplicații analitice. *Al VIII-lea Congres Național de Farmacie*. București, 1984; 200-201.

SPECTROFOTOMETRIA ÎN UV UTILIZATĂ LA DETERMINAREA CANTITATIVĂ A ACIDULUI OLEANOLIC

Maria Vasilescu, Florica Dima, V. Dorneanu, Em. Grigorescu, Marilena Onofrei
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Farmacie

UV SPECTROPHOTOMETRY USED FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF OLEANOLIC ACID (Abstract): In order to adapt the UV spectrophotometry method to oleanolic acid dosing, absorption spectra within the range from 230 to 350 nm have been determined for both OA systems in glacial acetic acid ($\lambda_{max} = 256$ nm) and OA systems in ethyl alcohol ($\lambda_{max} = 277$ nm). The time stability of oleanolic acid in the presence of the two solvents has also been investigated in this study. Besides, the composition of etalon series and graphical representation of experimental results ($n=6$) have been performed. Also, the calculation algorithm was given, the regression lines have been drawn and statistical parameters were calculated to establish the mathematical expression of OA concentration (mg%). **Key words:** OLEANOLIC ACID, UV SPECTROPHOTOMETRY

Acidul oleanolic ($C_{30}H_{48}O_3$) este un acid hidroxitriterpenic pentaciclic de tip oleanan, foarte răspândit în regnul vegetal, cu acțiune hipoglicemiantă, antiinflamatoare și hipocolesterolemiantă (1).

În majoritatea cazurilor el se află legat de oze sau de acizi glucuronici sub formă de heterozide. Din punct de vedere structural acidul oleanolic (AO) este acid 3- β -hidroxiolean-12-en-28-oic cu formula moleculară $C_{30}H_{48}O_3$ (fig. 1).

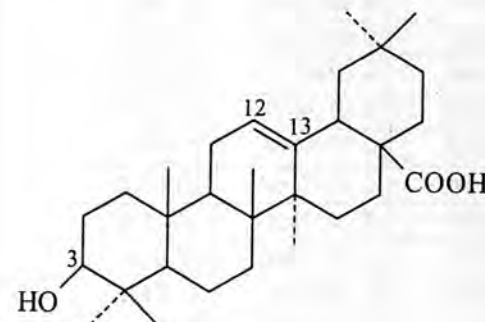


Fig. 1. Acid oleanolic (AO)

AO a fost izolat în stare de puritate avansată din frunzele de *Olea europaea* L. (măslin) din familia Oleaceae, în care el se găsește liber și în concentrație mare, conform unei scheme de izolare ce are la bază extracția selectivă cu solvenți de polarități diferite (2).

MATERIAL ȘI METODĂ

Reactivi:

- Soluție AO 10^{-3} M, în acid acetic glacial (I)
- Soluție AO 10^{-3} M, în alcool etilic (II)
- Acid acetic glacial
- Alcool etilic p.a.

Metoda analitică:

Prepararea soluției etalon s-a realizat utilizând AO obținut din frunzele de *Olea europaea*, după o schemă de izolare ce are la bază extracția selectivă cu solvenți de polarități diferite (2). Caracteristicile fizico-chimice indică puritatea avansată a AO iar solvenții aleși nu absorb în UV. Se determină absorbanta în domeniul 230-350 nm.

TABELUL I

Algoritmul de calcul utilizat la trasarea dreptei de regresie la metoda spectrofotometrică în UV (AO în acid acetic glacial)

Nr. crt.	$\lambda_{\max} = 256 \text{ nm}$				
	$x_i (c)$	x_i^2	$y_i (A)$	y_i^2	$x_i y_i$
1	5	25	0.061666	0.00380269	0.30833
2	10	100	0.09266	0.00858587	0.9266
3	15	225	0.14310	0.020477	2.1465
4	20	400	0.18260	0.033343	3.6520
5	25	625	0.21310	0.045412	5.3275
6	30	900	0.24630	0.060664	7.3890
7	35	1225	0.30630	0.093820	10.7205
8	40	1600	0.35980	0.129456	14.3920
9	45	2025	0.41616	0.17318914	18.7272
10	50	2500	0.46966	0.220580	23.4830
Σ	275	9625	2.491346	0.78932963	87.0726

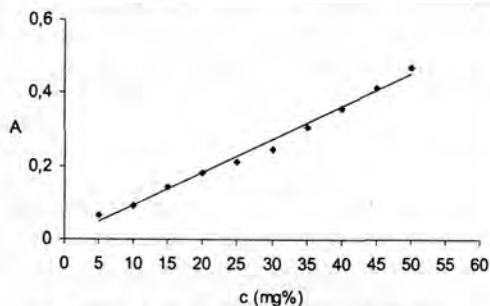


Fig. 2. Dreapta de regresie la dozarea spectrofotometrică în UV a AO în acid acetic glacial

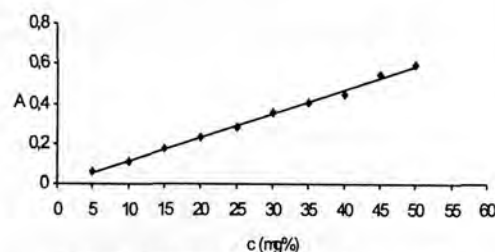


Fig. 3. Dreapta de regresie la dozarea spectrofotometrică în UV a AO în alcool etilic

TABELUL II

Algoritmul de calcul utilizat la trasarea dreptei de regresie la metoda spectrofotometrică în UV (AO în alcool etilic)

Nr. crt.	$\lambda_{\max} = 277 \text{ nm}$				
	$x_i (c)$	x_i^2	$y_i (A)$	y_i^2	$x_i y_i$
1	5	25	0.05666	0.0035600	0.29833
2	10	100	0.108500	0.0117722	1.08500
3	15	225	0.172666	0.0298135	2.58999
4	20	400	0.227833	0.0519078	4.55666
5	25	625	0.282667	0.0799006	7.06667
6	30	900	0.354000	0.1253160	10.6200
7	35	1225	0.404333	0.1634850	14.1516
8	40	1600	0.447833	0.2005540	17.9133
9	45	2025	0.540330	0.2919560	24.3148
10	50	2500	0.594833	0.3538260	29.7416
Σ	275	9625	3.192661	1.3120930	112.338

Aparatura:

Spectrofotometrul SPECORD UV-VIS, Carl-Zeiss, Jena.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

S-a trasat spectrul de absorbție în UV pentru sistemul AO în acid acetic glacial, în domeniul 230-350 nm; s-a constatat că AO în acid acetic glacial absoarbe maxim la $\lambda = 256 \text{ nm}$.

În tabelul I prezentăm algoritmul de calcul utilizat la trasarea dreptei de regresie pentru sistemul AO în acid acetic glacial.

S-a trasat dreapta de regresie (fig. 2), s-a calculat coeficientul de corelare: $r = 0,9951$, s-a stabilit ecuația dreptei de regresie și s-a dedus formula de calcul a concentrației AO (mg%) în acid acetic glacial.

Formula de calcul a concentrației AO (mg%) în acid acetic glacial:

$$c_{AO(mg\%)} = \frac{A - 0,001659}{0,008999} \quad \text{în care } A =$$

absorbanța citită la aparat.

La trasarea spectrului de absorbție în UV pentru sistemul AO în alcool etilic s-a

TABELUL III

Determinarea concentrației AO în acid acetic glacial prin metoda spectrofotometrică în UV și prelucrarea statistică a datelor

Conc. mg%	Nr. probei	Absorbanța $\lambda = 256 \text{ nm}$	Conc. mg% $c = \frac{A - 0.01659}{0.008999}$	Regăsire medie %	Date statistice $\alpha = 95\%, t_a = 2.78$
5	1	0.0460	4.92719	98.5883	$\bar{x} = 4.92941$ $S_x = 0.03182$ $C_v = 0.06455$ $S_{\bar{x}} = 0.01423$ $A = 4.92491 \pm 0.0395$
	2	0.0464	4.97164		
	3	0.0457	4.89386		
	4	0.0458	4.90497		
	5	0.0462	4.94942		
10	1	0.0915	9.98326	99.4770	$\bar{x} = 9.94770$ $S_x = 0.02876$ $C_v = 0.02891$ $S_{\bar{x}} = 0.01286$ $A = 9.94770 \pm 0.0287$
	2	0.0911	9.93881		
	3	0.0909	9.91659		
	4	0.0914	9.97215		
	5	0.0910	9.92770		
12.5	1	0.1133	12.40573	99.5659	$\bar{x} = 12.44573$ $S_x = 0.02558$ $C_v = 0.02055$ $S_{\bar{x}} = 0.01144$ $A = 12.4457 \pm 0.0318$
	2	0.1138	12.46129		
	3	0.1136	12.43907		
	4	0.1137	12.45018		
	5	0.1139	12.47240		
15	1	0.1365	14.98377	99.8177	$\bar{x} = 14.97266$ $S_x = 0.02940$ $C_v = 0.01963$ $S_{\bar{x}} = 0.01314$ $A = 14.9726 \pm 0.0365$
	2	0.1360	14.92821		
	3	0.1363	14.96154		
	4	0.1365	14.98377		
	5	0.1367	15.00599		
20	1	0.1818	20.01761	99.9102	$\bar{x} = 19.98205$ $S_x = 0.03182$ $C_v = 0.01592$ $S_{\bar{x}} = 0.01412$ $A = 19.9829 \pm 0.0395$
	2	0.1815	19.98428		
	3	0.1813	19.96295		
	4	0.1811	19.93983		
	5	0.1817	20.00650		

obținut un maxim de absorbție la 277 nm.

În tabelul II prezentăm algoritmul de calcul utilizat la trasarea dreptei de regresie pentru sistemul AO în alcool etilic.

S-a trasat dreapta de regresie (fig. 3), s-a calculat coeficientul de corelare $r = 0,998626$ și s-a dedus formula de calcul a concentrației AO (mg%) în alcool etilic.

Formula de calcul a concentrației AO (mg%) în alcool etilic:

$$c_{AO(mg\%)} = \frac{A + 0,007933}{0,011898} \text{ în care}$$

A = absorbanța citită la aparat.

În scopul validării metodei elaborate au fost analizate câte 5 probe ce conțin AO, pe intervalul de concentrație 50-200 $\mu\text{g/mL}$ (5-20 mg%) (3). Se constată că regăsirea medie a substanței prin metoda elaborată a fost foarte bună înregistrând valori cuprinse între 98,58-100,011 % (tab. III și tab. IV).

În urma prelucrării statistice a datelor s-au obținut valori ce demonstrează precizia metodei. Pentru rezultatele obținute am aplicat testul deviației medii. Nici una dintre determinări nu a fost eliminată întrucât

TABELUL IV

Determinarea concentrației AO în alcool etilic prin metoda spectrofotometrică în UV și interpretarea statistică a datelor

Conc. mg%	Nr. probei	Absorbanța $\lambda=277\text{nm}$	Conc. mg% $c = \frac{A + 0.007933}{0.011898}$	Regăsire medie %	Date statistice $\alpha=95\%, t_{\alpha}=2.78$
5	1	0.0512	4.96995	99.062	$\bar{x}=4.95314$
	2	0.0509	4.94473		$S_x=0.01328$
	3	0.0511	4.96154		$C_v=0.02682$
	4	0.0508	4.93633		$S_{\bar{x}}=0.00594$
	5	0.0510	4.95314		$A=4.95314 \pm 0.01652$
10	1	0.1095	9.86986	99.253	$\bar{x}=9.92534$
	2	0.1099	9.90348		$S_x=0.04013$
	3	0.1107	9.97072		$C_v=0.04043$
	4	0.1102	9.92870		$S_{\bar{x}}=0.01794$
	5	0.1105	9.95391		$A=9.92534 \pm 0.04989$
12.5	1	0.1387	12.31403	99.178	$\bar{x}=12.40975$
	2	0.1395	12.39126		$S_x=0.05712$
	3	0.1398	12.41648		$C_v=0.04603$
	4	0.1405	12.47531		$S_{\bar{x}}=0.02554$
	5	0.1401	12.44169		$A=12.40975 \pm 0.0710$
15	1	0.1702	14.97149	100.011	$\bar{x}=15.00175$
	2	0.1709	15.03033		$S_x=0.02421$
	3	0.1705	14.99671		$C_v=0.01614$
	4	0.1704	14.98830		$S_{\bar{x}}=0.01083$
	5	0.1708	15.02192		$A=15.00175 \pm 0.0301$
20	1	0.2298	19.98067	99.928	$\bar{x}=19.98572$
	2	0.2302	20.01429		$S_x=0.02421$
	3	0.2301	20.00589		$C_v=0.01211$
	4	0.2297	19.97227		$S_{\bar{x}}=0.01082$
	5	0.2295	19.95546		$A=19.98572 \pm 0.0301$

nu s-a înregistrat nici o variație cu 4 dm față de media aritmetică și prin urmare determinările sunt uniforme.

Reproductibilitatea și repetabilitatea metodei cât și precizia rezultatelor obținute, pentru cele 5 probe luate în lucru, sunt indicate de valorile de ordinul 10^{-2} ale deviației standard (S_x) și ale erorii medii pătratice ($S_{\bar{x}}$). Valorile foarte mici ale coeficientului de variație (C_v) apreciază atât precizia metodei cât și repetabilitatea ei.

Intervalul A în care se încadrează valoarea adevărată a concentrațiilor determinate a fost calculat pentru o probabilitate de 95% și o valoare t a criteriului Student egală cu 2,78 pentru patru grade de libertate, $k = n-1$. Se constată că intervalul este îngust, variația $\pm$ apărând la a doua zecimală.

CONCLUZII

• acidul oleanolic dizolvat în acid acetic glacial prezintă în domeniul UV, absor-

bție maximă la $\lambda = 256$ nm iar în alcool etilic la $\lambda = 277$ nm;

• legea Lambert-Beer se respectă în domeniul de concentrații ales 50-500 $\mu\text{g/mL}$;

• s-a calculat absorbanta specifică:

$$A_{1cm}^{1\%} = 926,6 \text{ pentru } \lambda_{\max} = 256 \text{ nm și}$$

$$A_{1cm}^{1\%} = 1085,5 \text{ pentru } \lambda_{\max} = 277 \text{ nm;}$$

• s-a realizat algoritmul de calcul și s-a trasat dreapta de regresie;

• coeficientul de corelație obținut indică o bună liniaritate a metodei în domeniul de concentrații ales;

• s-a stabilit formula de calcul a concentrației AO la cele două lungimi de undă;

• rezultatele obținute în urma prelucrării statistice ne permit să afirmăm că metoda elaborată este precisă, sensibilă și reproductibilă, ea putând fi utilizată la determinarea cantitativă a AO atât din produse vegetale cât și din unele forme farmaceutice.

BIBLIOGRAFIE

- Vasilescu M, Păduraru I, Șaramet A, Bădescu M, Dima F, Grigorescu Em. Hypoglycemic action of a standardized lyophilized extract from *Olea europaea* leaves (Oleaceae). *Acta Phytoterapica Romanica* 2000; VI: 81-82.
- Vasilescu M, Dima F, Dorneanu V, Bărboiu V, Grigorescu Em. The Physico-Chemical Characterization of the Oleanolic Acid Obtained from *Olea Europaea* L. (Oleaceae) Leaves. 1st International Pharmaceutical Congress, Athens-Greece, April 28-29, 2001, Proceedings in CD-ROM.
- Roman L, Bojiță M, Săndulescu R. *Validarea metodelor de analiză și control*. București: Ed. Medicală, 1998.

VIAȚA ȘTIINȚIFICĂ STUDENTEASCĂ

LUNA NOIEMBRIE 2002

Organizarea Sesiunii locale de comunicări științifice studențești cu ocazia Zilelor UMF "Gr.T. Popa" Iași, de către Secția Studenți a Societății de Medici și Naturaliști (SSSMN) (30 noiembrie)

S-au remarcat lucrările:

1. Influența vârstei și a condițiilor socio-economice asupra prevalenței infecției cu *Helicobacter pylori* (premiul I - secțiunea medicală)

Autori: Ilie Cătălin Huțănașu, Mihaela Muscă

Coordonatori: Conf. Dr. Anca Trifan, Dr. Catalin Sfarti

2. Debut particular la cinci pacienți cu boala Wilson (premiul II - secțiunea medicală)

Autori: Irina Oana Constantinescu, Bogdan Aignatoaic

Coordonator: Dr. Doru Baltag

3. Implicații ale oxidului nitric în activitatea sistemului imun (premiul I - secțiunea preclinic)

Autori: Ștefana Maria Rusu, Raluca Stoica, Ioana Antonesi, Radu Moisa

Coordonatori: Prof. Dr. Cătălina Elena Lupușoru, Asist. univ. dr. Cristina Mihaela Ghiciuc

4. Terapia genică în SIDA (premiul I - secțiunea preclinic)

Autori: Ilie Cătălin Huțănașu, Mihaela Muscă, Raoul Lupușoru

Coordonatori: Prof. Dr. Cătălina Elena Lupușoru, Asist. univ. dr. Cristina Mihaela Ghiciuc

5. Asocieri particulare în practica chirurgicală (premiul III - secțiunea chirurgie)

Autori: Roxana Mihaela Sârghea, Ramona Pipirig, Raluca Elena Stoica

Coordonatori: Prof. Dr. Eugen Târcoveanu, dr. Liliana Fortu

6. Studiu morfologic și morfometric al lobului cuneus (premiul II - secțiunea preclinic)

Autori: Răzvan Răcilă, Alina Călinescu, Raluca Chistol

Programe de educație medicală în școli și licee ieșene pe teme:

- Antidrog (coordonator: stud. Ștefana Maria Rusu, SSSMN)
- Prevenirea bolilor cu transmitere sexuală (coordonator: stud. Roxana Mihaela Sârghea, SSSMN)
- Antifumat (coordonator: stud. Sergiu Chirițoi, SSSMN)

Organizarea de către SSSMN și Societatea Studenților Mediciniști Iași (SSMI) a concursurilor privind obținerea de burse bilaterale și unilaterale pentru practica de vară în clinici din străinătate, conform programului de schimb al International Federation of Medical Students' Associations (IFMSA)

Participarea studenților mediciniști ieșeni la "Carol Davila" International Scientific Congress, București (22 - 24 noiembrie)

LUNA DECEMBRIE 2002

Organizarea celui de-al XI-lea Congres al Federației Asociației Studenților în Medicină din România (FASMR) cu participare națională (29 noiembrie - 1 decembrie)

Balul Bobocilor Mediciniști, organizat de către Societatea Studenților Mediciniști (SSMI) în colaborare cu Societatea Studenților Stomatologi Iași (SSS) și Asociația Studenților de la Bioinginerie medicală Iași (ASB) disco Maxx Space (5 decembrie)

Organizarea de către Departamentul Refugiați și Pace (SCORP) (coordonator: stud. Georgiana Pădineanu) din cadrul SSMI, a **Corului de Crăciun**

Organizarea de către Departamentul Orphanage Initiative (coordonator: stud. Lucian Costan), din cadrul SSMI, a unei colecte de fonduri în căminele studențești mediciniste, donații sub forma de bunuri materiale precum și a unei petreceri de Crăciun, ce a inclus și colinde, cadouri pentru copiii de la Centrul de Plasament nr.2 "Sf. Andrei" Iași. De menționat că membrii acestui departament organizează vizite săptămânale pentru ajutorarea copiilor cu deficiențe psiho-motorii de la Centrul de Plasament nr. 2 "Sf. Andrei" Iași.

LUNA MARTIE 2003

Training anti-drog intitulat "O forma a Apocalipsei?" (5 martie), susținut de Asist. univ. Dr. Victor Cojocaru, Catedra de Farmacologie UMF "Gr.T. Popa" Iași. Organizator: Departamentul Sănătate Publică (SCOPH) din cadrul SSMI (coordonator: stud. Cristina Nastasă)

Organizarea de către SSMI în colaborare cu Direcția de Sănătate Publică Iași, a campaniei anti-TBC desfășurată în liceele ieșene (2-9 martie)

Seară clinică cu tema "Teoria sistemelor și implicații în medicină" (16 martie). Invitat: stud. Bogdan Tănase. Organizator: stud. Ștefana Maria Rusu, SSSMN

Seară culturală "Nichita Stănescu" (31 martie). Organizator: stud. Dan George Lupu, SSSMN

Masă rotundă studențească pe tema "Eutanasia" (24 martie). Organizator: stud. Ștefana Maria Rusu, SSSMN. Manifestarea a avut ca invitați, pe lângă studenți mediciniști, și studenți de la facultățile de Psihologie, Filosofie, Drept.

Participare a studenților mediciniști francofoni la organizarea "Primului Forum European al Francofoniei Universitare" Iași (26-31 martie)

Participare la al 7-lea Congres Național pentru Studenți și Tineri Medici, Constanța (27-30 martie) Din partea studenților ieșeni s-au remarcat lucrările:

1. Efectele imunomodulatoare ale unor derivați originali de sinteză cu structură metilxantinică la animale de laborator (premiul I - secțiunea preclinic)

Autori: Roxana Mihaela Sârghea, Raluca Elena Stoica, Raoul Lupușoru

Coordonatori: Prof. Dr. Cătălina Elena Lupușoru, Asist. univ. dr. Cristina Mihaela Ghiciuc

2. Efectele acizilor grași polinesaturați N-3 și rezistența la insulină la șobolani masculi (premiul II - secțiunea preclinic)

Autor: Maria Blendea

3. Cercetarea experimentală a efectelor unui derivat original de sinteză donor de oxid nitric asupra sistemului imun (premiul III - secțiunea preclinic)

Autori: Irina Sturzu, Andrei Berlunski, Raoul Lupușoru

Coordonatori: Prof. Dr. Cătălina Elena Lupușoru, Asist. univ. dr. Cristina Mihaela Ghiciuc

Organizarea programului de educație medicală în școli și licee cu tema "Alimentația sănătoasă - prevenirea anorexiei și bulimiei". Coordonați: stud. Ada Alexandru, SSSMN

LUNA APRILIE 2003

Apariția primului număr al revistei studenților mediciniști din Iași "Anamneza studențească".

Seară clinică cu tema "Chirurgia laparoscopică" (18 aprilie) Invitat: Șef lucrări dr. Dan Lăzescu, Clinica I Chirurgie. Organizatori: stud. Corneliu Grigoraș, stud. Constantin Grigoraș, stud. Roxana Mihaela Sârghea, SSSMN

Participarea studenților mediciniști ieșeni la Primul Congres Internațional pentru Studenți și Tineri Medici "Marisiensis 2003" Târgu-Mureș (17-20 aprilie)

Din partea studenților ieșeni s-a evidențiat lucrarea:

Cercetarea experimentală a efectelor unui nou donor de oxid nitric asupra sistemului imun la animale expuse cronic la etanol (*premiul I - secțiunea preclinic*)

Autori: Ilie Cătălin Huțănașu, Mihaela Muscă, Ioana Antonesi

Coordonatori: Prof. Dr. Cătălina Elena Lupușoru, Asist. univ. dr. Cristina Mihaela Ghiciuc

LUNA MAI 2003

Masă rotundă studențească cu tema "Student BMJ și șansa ta de a te implica în cea mai mare revistă medicală studențească internațională". Organizator: stud. Irina Haivas, SSSMN

Organizarea de către SSMI în colaborare cu Ministerul Tineretului și Sportului, prin Direcția Județeană de Tineret și Sport a Municipiului Iași, a manifestării intitulate "Zilele Tineretului", la Baza Nautică Dorobanți.

Cu această ocazie s-au desfășurat următoarele activități:

- distribuirea de pliante conținând informații despre droguri, boli cu transmitere sexuală, TBC, alcool, sănătatea femeii
 - demonstrație de prim-ajutor în caz de înec
 - discuții pe tema violenței și drepturilor omului, distribuirea unui chestionar intitulat: "Ce știți despre Drepturile Omului"
 - discuții pe teme de Sănătate Publică
 - utilizarea tensiometrelor pentru citirea tensiunii arteriale
- La această acțiune au participat aproximativ 200 de persoane.

Participarea studenților mediciniști ieșeni la 7th International Medical Students and Young Doctors Meeting "Medis 2003", Timișoara (15-18 mai)

S-au remarcat următoarele lucrări ale studenților ieșeni:

1. Corelații între diagnosticul coproparazitologic și serologic în giardioză (*premiul II - secțiunea preclinic*)

Autori: Călina Anuțoiu, Mihai Onofriescu

2. Dificultăți de diagnostic în complicațiile cerebrale ale limfomului non-Hodgkinian (*mențiune - secțiunea medicală*)

Autori: Bogdan Tamba, Irina Oana Constantinescu

Training "Măsuri și norme de prim-ajutor" (17-18 mai), susținut de Asist. univ. Dr. Irina Ristescu, Clinica ATI, Spitalul "Sf. Spiridon" Iași. Organizator: Departamentul de Sănătate Publică (SCOPH) din cadrul SSMI

SSMI a organizat "The 1st International Congress of Medical Students & and Young Doctors", Iași (23-25 mai)

S-au remarcat, din partea studenților și tinerilor medici ieșeni, lucrările:

1. Efecte imunomodulatoare ale unui derivat original de sinteză cu structură fenotiazinică (*premiul I - secțiunea preclinic*)

Autori: Roxana Mihaela Sârghea, Raluca Elena Stoica, Raoul Lupușoru

Coordonatori: Prof. Dr. Cătălina Elena Lupușoru, Asist. univ. dr. Cristina Mihaela Ghiciuc

2. Bazele anatomo-estetice ale expresiilor faciale (*premiul II - secțiunea preclinic*)

Autor: Raluca Chistol

3. Contractilitatea mușchiului neted vascular în absența calciului extracelular-efectul relaxant al adenozeinei (*premiul III - secțiunea preclinic*)

Autor: Ionuț Lupu

4. Fătul - o grefă acceptată (*premiu special pentru prezentare*)

Autor: Andreea Măță

5. Sistemul osteo-muscular - o structură de tensegritate (*premiu pentru originalitatea subiectului*)

Autor: med. rez. Liviu Stănișor

6. Aplicații biomedicale ale efectului doppler în microunde (*premiul I - secțiunea chirurgie*)

Autor: Florin Tudor

7. Importanța laparoscopiei în diagnosticul și tratamentul sindromului dureros de fosă iliacă stângă (*premiul II - secțiunea chirurgie*)

Autor: Ana-Maria Dascălu

8. Expertiza medico-legală în scăderea ponderală posttraumatică a capacității de muncă (*premiul I - secțiunea medicală*)

Autor: Bogdan Chirilă

9. Expertiza medico-legală, element central în evaluarea gravității traumatismelor abdominale închise (*premiul II - secțiunea medicală*)

Autor: Dinu Chiriță

10. Moralitatea suicidului în literatură (*premiul II - secțiunea medicală*)

Autor: Constantin Tuleașcu

11. Reabilitarea pacienților după revascularizare miocardică (*premiul III - secțiunea medicală*)

Autor: Bogdan Stana

S-a acordat un premiu special colectiv pentru întreaga activitate de cercetare științifică membrilor cercului de Farmacologie-Toxicologie (coordonator: Prof. Dr. Cătălina Elena Lupușoru)

Campania "Violența în licee" (12 - 23 mai). Organizator: Departamentul Refugiați și Pace (SCORP) din cadrul SSMI

Participarea studenților mediciniști la a 10-a Sesiune Anuală a Cercurilor Științifice Studențești, Brașov (22-24 mai)

S-a remarcat din partea studenților ieșeni lucrarea:

Influențe ale unor derivați de sinteză cu structură fenotiazinică asupra inflamației și apărării imunitare (*premiul II - secțiunea preclinic*)

Autori: Larisa Frențoaie, Raluca Elena Stoica, Roxana Mihaela Sârghea

Coordonatori: Prof. Dr. Cătălina Elena Lupușoru, Asist. univ. dr. Cristina Mihaela Ghiciuc

Training pe tema psihologiei sexualității intitulat «Educație și prejudecăți», susținut de Conf. Dr. Bebe Mihăescu. Organizator: Departamentul Sănătatea Reprodusei și SIDA (SCORA) din cadrul SSMI (coordonator: stud. Diana Răileanu). De menționat că membrii acestui departament întreprind vizite săptămânale pentru ajutorarea copiilor bolnavi de SIDA din cadrul centrului Guliver.

LUNA Iunie 2003

Organizarea de către Departamentul Orphanage Initiative din cadrul SSMI a unui picnic pentru copii orfani cu ocazia Zilei Copilului (1 Iunie); s-au făcut donații sub forma de bunuri materiale și dulciuri.

La cele menționate, se adaugă și activitatea desfășurată din următoarele departamente ale SSMI:

Departamentul Relații Externe (SCOPE/SCORE) (coordonator: stud. Cătălina Ciocan) (realizarea schimburilor studențești bilaterale și unilaterale cu alte centre universitare din întreaga lume)

Departamentul IT (coordonator: stud. Raluca Chistol) (realizarea suporturilor digitale)

Departamentul Fund-raising (coordonator: stud. Doru Roșu) (strângerea fondurilor necesare pentru toate activitățile enumerate)

Departamentul Educație Medicală (SCOME) (coordonator: stud. Florinela Dascălu) (realizarea programului TRANSMED constând în schimburi studențești între universitățile din țară).

stud. Irina Oana Constantinescu

IN MEMORIAM

Prof. univ. Dr. CONSTANTIN CARAMAN (28 decembrie 1939 – 4 iunie 2003)

Profesorul Constantin Caraman s-a născut la Galați, la 28 decembrie 1939. S-a contopit cu Iași în asemenea măsură, încât n-a mai plecat de aici, rămânând pentru totdeauna.

Era fiul unor ceferiști de pe malurile Dunării. Se mândrea cu părinții lui, glumind adesea că i-au dat nume de prim ministru - Constantin Caramanlis.

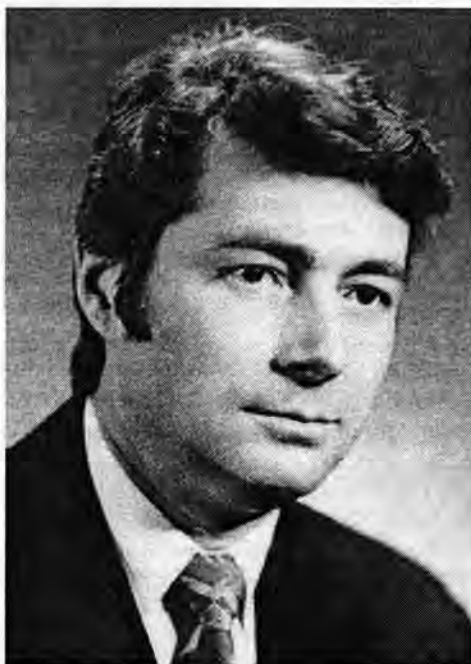
Colegul nostru Constantin Caraman s-a mândrit cu obârșia sa, ale cărei virtuți le-a moștenit: omenia, cinstea, dărzănia și acceptarea, în final, a destinului, care, din păcate, nu i-a fost întotdeauna prielnic.

A urmat studiile primare și liceale în Galați. A absolvit Facultatea de Chimie de la Universitatea "Al.I.Cuza", specialitatea Chimie anorganică în anul 1962. A obținut titlul de doctor în chimie în anul 1976.

După absolvirea facultății a făcut un scurt popas la Combinatul de Fibre Artificiale Brăila. Din 1964 s-a stabilit definitiv în Iași, funcționând permanent la UMF și ocupând succesiv posturile de șef de laborator și asistent la Catedra de Chimie Biologică I a Facultății de Medicină Generală și apoi asistent, șef de lucrări, conferențiar și profesor la disciplina de Chimie Anorganică a Facultății de Farmacie din aceeași Universitate.

A fost membru al Consiliului profesoral al Facultății de Farmacie. A predat cursul de Chimie Anorganică studenților Facultății de Farmacie din anul 1971, până în ziua când Dumnezeu a vrut să și-l aducă mai aproape, undeva, acolo sus...

A elaborat mai multe volume de curs și



lucrări practice de chimie generală și anorganică pentru studenți.

Prof. Constantin Caraman a desfășurat o bogată activitate de cercetare științifică în domeniul valorificării superioare a resurselor naturale – ape minerale și nămoluri terapeutice- ca și al obținerii de produse medicamentoase și preparate farmaceutice, realizând peste 70 lucrări științifice, brevete de invenție și inovații.

Profesorul Constantin Caraman se mândrea cu faptul că la înființarea Complexului balnear de la Nicolina și-a adus și el o contribuție prin analiza de nămoluri terapeutice și ape sulfuroase.

Dar satisfacția a atins cote maxime atunci când buletinul de analiză a apei minerale din Grădina Botanică Iași a căpătat și semnătura lui, apa minerală "Amfiteatru" și nămolul Pell-Nicol fiind punctele lui forte.

În acest sens a editat monografia privind fondul balnear, ecologie și protecția mediului, ca și o serie de studii documentare

In memoriam

privind locuri balneo-climaterice, nămoluri și ape minerale din județele Iași și Vaslui.

A avut preocupări importante în cadrul Laboratorului de Microproducție din facultate, pe care l-a înzestrat cu diverse utilaje, realizate după un proiect personal (mori cu bile, mașini de ambalat comprimate în folii vacuabile, metalizate termosudabile și latexate, filtre cu vacuum).

A fost membru al Comisiei Balneologice a Consiliului Județean Iași și membru fondator al Societății Culturale "Ginta Latină" din 1990.

Grija chinuitoare și preocuparea permanentă a prof. Caraman au fost acelea ca singurul copil pe care l-a avut – Alina – să fie scutită de greutățile inerente ale vieții, să nu-i lipsească nimic.

Rămas singur după dispariția prematură a soției, a devenit pentru Alina și tată și mamă. Oricum, te asigurăm, dragul nostru coleg, că poți avea somnul liniștit, deoarece Alina e înconjurată de prieteni și colegi aleși, care o vor ajuta să depășească eventualele obstacole, așa cum a reușit s-o facă și atunci când tu erai în umbra ei.

Pe prof. Caraman l-am cunoscut personal în anul 1957, când am devenit studenți ai facultății de Chimie din Iași. În anul nostru erau puțini băieți; de aceea erau răsfățați fetelor. Dar nici colegul Caraman - pentru noi Sterică - nu ne rămânea dator. Eram foarte buni prieteni. Recunosc, cu modestie - aș vrea să fie- că eu eram una din apropiatele lui și asta pentru că în fiecare sesiune de examene era abonatul nr.1. la caietele mele de cursuri, după care se pre-

gătea pentru examene.

În particular, era un partener de discuție deosebit, era atrăgător, vesel și inepuizabil. Avea curajul și măiestria de a-și susține convingerile cu tărie, dar fără a exclude părerile contrare. Era un prieten statornic și devotat.

Pentru prietenia cu care ne înconjura, pentru sinceritatea și loialitatea neasemuite de care a dat dovadă, noi absolvenții promoției 1962 (din care mulți am venit să-l conducem pe drumul fără întoarcere) îi vom păstra o vie amintire.

Pentru cadrele didactice și studenții Facultății de Farmacie plecarea dintre noi a prof. Constantin Caraman înseamnă o mare pierdere. Prin dispariția sa, se pierde un distins dascăl, o inconfundabilă personalitate a chimiei anorganice.

La acest început de iunie, timpul n-a mai avut răbdare cu el, nu i s-a mai așternut dinainte. S-a stins din viață într-o nobilă demnitate și resemnare, trecând dincolo de hotarele lumii acesteia, convins că destinul i s-a împlinit. A suportat suferința mobilizând toate resursele fizice și psihice pentru a întâmpina sfârșitul cu demnitate.

Astăzi, amintirile cu el și despre el ne fac să-l simțim mereu alături. A plecat lăsând un gol imens în sufletele colegilor, ale generațiilor întregi de farmaciști și ale tuturor celor care l-au cunoscut și apreciat.

Amintirea sa va rămâne veșnic vie în inimile colegilor de facultate, ale studenților, cadrelor didactice și farmaciștilor pe care i-a format.

Dumnezeu să-l odihnească în pace!

Prof. dr. Eugenia Ștefănescu

Șef lucrări Dr. GABRIEL MARDEROS

(16 august 1923 - 20 aprilie 2003)

La 20 aprilie 2003 s-a stins din viață după o lungă și grea suferință una din figurile cele mai luminoase și proeminente ale învățământului medical ieșean, Șef lucrări doctor Gabriel Marderos care prin pregătirea sa teoretică și practică de excepție a contribuit la ridicarea prestigiului Facultății de Medicină din Iași și la formarea a numeroase generații de medici.

S-a născut la 16 august 1923 în Iași și a urmat cursurile primare și apoi studiile liceale la Liceul Internat Costache Negruzzi pe care le termină în 1943, iar în 1948 absolvă Facultatea de Medicină din Iași.

În 1949 devine Doctor în Medicină și Chirurgie și din nou Doctor în Medicină în 1973, medic primar de Chirurgie Generală prin concurs din 1961.

Este reținut după absolvire ca asistent la Catedra de anatomie Umană, iar în 1974 este promovat Șef de lucrări la aceeași catedră.

În rețeaua sanitară a fost: extern al Spitalului Sf. Spiridon Iași în 1947, intern al spitalului de boli contagioase în 1948, medic consultant la clinica de chirurgie și ortopedie în 1952, medic consultant la Clinica a III-a Chirurgie în 1953, medic specialist cu jumătate de normă la Clinica a III-a Chirurgie în 1958, medic legist șef al Institutului Medico-Legal din Iași între 1950 și 1952 și medic primar de chirurgie generală cu jumătate de normă la Clinica a III-a Chirurgie începând cu 1961.

Șef lucrări doctor Gabriel Marderos a reprezentat în mod strălucit perioada de



glorie a anatomiei din Iași fiind unul dintre corifeii neîncoronați ai unei pleiade de anatomiciști de elită care forma la vremea respectivă unul dintre cele mai elevate corpuri didactice ale Universității de Medicină și Farmacie din Iași.

Împreună cu alți reputați colegi I. Iancu, Gh. Adomnicăi, Gh. Frasin, I. Petrovanu, M. Chiriac, V. Chiriac a determinat formarea unei atmosfere savante de studiu și idei, ceea ce făcea ca Anatomia să reprezinte regina Facultății de Medicină. Aici, studenții își găseau primele modele de conduită și viață la care se raportau ulterior și tot aici li se deschideau toate căările pe care urmau să și le aleagă mai departe, iar oamenii care le arătau aceste căi erau aureolați parcă, de toată înțelepciunea lumii, fapt ce le dădea un mister și o prestație nemaiîntâlnită până la ei.

În acest mediu academic, Șef Lucrări Doctor Gabriel Marderos s-a remarcat, în pregătirea a zeci și zeci de generații de

studenți, printr-un har și talent cu care puțini oameni sunt înzestrați. Avea un farmec personal, un mod particular de a fi, care încânta și minuna auditoriul pentru că el transmitea interlocutorilor nu numai cunoștințe de anatomie ci și o vastă experiență de viață în care ridiculiza prostia, amatorismul, nepriceperea, îngâmfarea și toate celelalte racile umane.

Expunerile sale nu erau în nici un fel sofisticate, ci erau expuneri simple, directe, la obiect, în care folosea cele mai diferite mijloace "pentru a deschide capul" cum obișnuia să spună. În acest sens avea pentru fiecare subiect zeci și zeci de autori despre care spunea tot felul de detalii, nenumărate păreri și opinii sobre sau hazlii fapt care îl făceau inegalabil, spre deliciul studenților. Aceștia îl admirau și îl iubeau și au creat un adevărat cult, de stimă și respect, care se transmitea din generație în generație. El își prezenta întotdeauna expunerile ajutat de desene pe care le executa cu o claritate și precizie matematică; așezarea profesională a culorilor permitea înțelegerea ușoară a celor mai complexe imagini de anatomie pentru că execuțiile sale erau adevărate opere de artă, care îmbinau în mod armonios rafinamentul științific și artistic.

Măiestria sa extraordinară, harul și competența făceau ca talentul său să se manifeste degajat, fără cel mai mic efort de concentrare, debordând în mod fascinant în timpul orelor sale; dacă mai adăugăm faptul că folosea un vocabular cald și simplu, fără pretenții savante, presărat mereu de tot felul de picanterii nevinovate și nostime, șarmul său personal, căldura sufletească pe care o degaja și lipsa convențiilor riguroase pe care le respingea, înțelegem de ce a fost venerat de zeci și zeci de generații de studenți. Toți voiau să-l aibă aproape, să vorbească cu el și să fie îndrumați de el; pe vremea studenției noastre nu l-am văzut aproape niciodată singur în cabinet sau în altă parte; mereu era înconjurat de

studenții de la grupă sau din anii mai mari. Aceștia veneau pentru a fi îndrumați la diferite lucrări sau pentru consolidarea cunoștințelor anatomice sau la cercurile științifice studențești în cadrul laboratorului de chirurgie experimentală al catedrei de anatomie. Aici îi iniția pe cei care doreau în tainele tehnicii chirurgicale pe care o stăpâna cu precizie. Avea mișcările și gesturile unui mare maestru, a cărui acuratețe și rafimant erau desăvârșite.

Așa se face că numeroși foști studenți sunt astăzi șefi de secții chirurgicale în diferite orașe din țară și toți își amintesc cu nostalgie și dragoste de cel ce le-a fost mentor neântrecut și sprijin. Este greu de spus modul particular în care își trata prietenii și căldura sufletească pe care o degaja anturajul său, indemnul permanent pentru studiu și perfecționare continuă.

Memoria sa prodigioasă îi permitea să aibă vaste cunoștințe de cultură medicală și generală din cele mai diverse și mai neașteptate domenii. Oricine avea nevoie de îndrumare găsea la Dr. Marderos toate indicațiile necesare pentru că știa sute și sute de indicații bibliografice după diferiți autori pe care le avea fișate în mintea lui în ordine cronologică și după importanță. A fost unul dintre cei mai mari pedagogi pe care i-a avut Facultatea de Medicină din Iași, iar dacă nu a avut titluri academice este datorită condițiilor vitrege în care și-a desfășurat activitatea, jocurilor de culise și meschinăriilor cărora le-a fost victimă. Realizările sale în domeniul imagisticii artistice sunt fără îndoială cele mai valoroase, în ciuda faptului că nu au fost publicate și nu au fost accesibile publicului larg, ci doar unui grup restrâns de prieteni.

Activitatea științifică desfășurată în cadrul laboratorului de anatomie umană sau la patul bolnavului ori în sala de operații a fost axată pe linia perfecționării unor tehnici operatorii, probleme de diagnostic, reanimare, crearea de aparate și instrumentar

nou, studii asupra unor anomalii anatomice, studii asupra inimii.

Pe linie experimentală a studiat probleme de chirurgie cardiacă, chirurgie vasculară, transplantate de organe și rinichi, probleme de reanimare și șoc operator, probleme experimentale privitoare la ulcerul gastro-duodenal experimental, crearea de modele experimentale de arterită, ulcer gastro-duodenal, probleme de diagnostic și tratament în arterite. În acest sens se pot aminti procedeele originale de transpoziție a gambierului anterior pentru corectarea piciorului varus, equin sau varus equin paralytic, transpoziția peronierilor laterali cu efect varizant în piciorul valgus-equin paralytic, transplantareaabei de gâscă în tendonul patelar și în aripioara rotuliană internă, stabilizarea transarticulară indirectă activă pentru laxitățile severe ale genunchiului, modele de pense pentru hemostază provizorie totală și parțială a tranșelor uterine în operația cezariană, etc.

Dr. Gabriel Marderos a întreprins și realizat cel mai valoros și mai complex studiu

din literatura de specialitate privind morfologia și vascularizația cordului. A studiat câteva mii de piese prin disecție, injectare, fotografiere și apoi desenare. Sistematizarea materialului i-a permis să realizeze o lucrare magistrală și să tragă câteva concluzii originale asupra unor aspecte privind existența unei zone de confluență vasculară pe fața antero-inferioară a ventriculului stâng care explică frecvența mai mare a infarctului miocardic la acest nivel, existența constantă a unor vase arteriale cu traiect modificat, diverse anomalii, etc. Lucrările sale în acest domeniu s-au bucurat de aprecierea și elogiul unor somități ale vremii printre care amintim pe prof. Gh. Bădăraș și I. Pop D. Popa. Cu toate stăruințele sale, din cauza lipsei fondurilor acest valoros material nu a putut fi publicat.

Pensionarea sa forțată a determinat plecarea lui din laboratorul de anatomie umană fapt ce a constituit o mare pierdere. Ultima perioadă din viața sa o fost grea și dureroasă fiind ținut la pat de o boală nemiloasă.

*Prof. dr. E. Tîrcoveanu
Șef Clinica I Chirurgie*

*Conf. dr. Ch. Zanoschi
Catedra de Anatomie*

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

Autorii sunt rugați în mod deosebit să respecte cu rigoare aceste instrucțiuni, deoarece manuscrisele redactate neconform cu recomandările redacției nu vor fi acceptate. Întrucât cele mai multe probleme le generează BIBLIOGRAFIA, rugăm autorii să consulte cu atenție instrucțiunile de mai jos. Acestea au fost redactate conform normelor internaționale.

*

Avizul științific asupra conținutului articolelor trimise la redacția Revistei Medico-Chirurgicale Iași se va obține numai prin referenți științifici externi. În vederea publicării articolelor, observațiile și sugestiile referenților vor fi respectate întocmai.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică și experimentală), referate generale (actualități), cazuri clinice, editoriale, note clinice și experimentale, recenzii, informații asupra unor reuniuni științifice etc. în domeniul medicinei și în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăși: lucrări originale (6 pagini); referate generale (8 pagini); cazuri clinice (4 pagini); editoriale, note (3 pagini); recenzii etc. (o pagină).

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepția lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură față cu lățimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacția Revistei Medico-Chirurgicale. Revista folosește ortografia cu ă și ș. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman-R. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista își rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare și aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficiențelor de conținut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conținutul trebuie structurat astfel: INTRODUCERE, MATERIAL ȘI METODĂ, REZULTATE, DISCUȚII, CONCLUZII, BIBLIOGRAFIE, scrise cu capitale, bold, necentrate, caractere de 12 pts.

Textul trebuie să fie clar și concis. Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv și trebuie explicate la prima apariție în text.

Titlul și autorii

Titlul se va scrie cu litere de rând, bold și centrat pe lățimea paginii de scriere. El trebuie să fie cât mai scurt și elocvent pentru conținutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulație internațională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaționale. Autorii sunt rugați să ia în considerație recomandările de mai jos:

Rezumatul

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model:

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract): Collagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniate).

Va conține	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageți elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor și loturilor utilizate (concis și clar)	În rezumat NU vor fi incluse:
* Rezultatele obținute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric și evaluate statistic)	* tabele, figuri sau note bibliografice
* Concluziile cele mai importante și semnificația lor științifică	* informații care nu sunt prezentate în studiu
	* mai mult de 150 de cuvinte